



БИБЛИОТЕКА

ПРАКТИЧЕСКОГО

ВРАЧА

С.Н.Соринсон

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ



ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНА · 1987



БИБЛИОТЕКА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ

С. Н. Соринсон

**ВИРУСНЫЕ
ГЕПАТИТЫ**



**ЛЕНИНГРАД «МЕДИЦИНА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ 1987**

ББК 55.141

С 65

УДК 616.36-002-022:578.891

Рецензент: А. Ф. Блюгер — академик АН Латвийской ССР, зав. кафедрой инфекционных болезней Рижского медицинского института.

Соринсон С. Н.

С 65 Вирусные гепатиты.— Л.: Медицина, 1987, 264 с., ил.— (Библ. практич. врача).

В книге основное внимание уделено клиническим аспектам проблемы — ранней диагностике и дифференциальной диагностике, классификации разных форм гепатитов, оценке течения острой фазы и восстановительного периода. Отдельно рассмотрены особо тяжелая и хронические формы заболеваний. Обсуждены программа дифференцированной терапии и профилактические мероприятия, правила выписки, диспансеризация реконвалесцентов, реабилитационные мероприятия. Проанализированы основные причины врачебных ошибок.

Книга предназначена инфекционистам, терапевтам, педиатрам, врачам поликлинического звена.

С $\frac{4114000000-013}{039(01)-87}$ 51—87

55.141

© Издательство «Медицина», Москва, 1987 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ

80-е годы нашего столетия ознаменовались серьезными успехами в разработке теоретических и прикладных аспектов учения о вирусных гепатитах. Наиболее важно, что медицинская практика получила реальную возможность быстро и надежно дифференцировать основные этиологические формы этой инфекции.

Среди различных задач, стоящих перед здравоохранением, на одно из первых мест выдвинулась необходимость повышения квалификации медицинских работников в области клиники, диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов. Этой цели и служит данная книга, автором которой является один из наиболее плодотворно работающих в данной области инфекционистов — руководитель Горьковского гепатологического центра профессор С. Н. Соринсон.

В центре внимания автора стоят вопросы ранней диагностики вирусных гепатитов, что особенно важно для врачей амбулаторно-поликлинического звена, скорой помощи, приемных отделений больниц. Высокоинформативен и раздел дифференциального диагноза, в котором детально освещен такой важнейший вопрос, как разграничение различных этиологических форм инфекции.

В книге рассмотрены не только острые, но и хронические формы инфекции. Это особенно важно для инфекционистов и терапевтов, испытывающих потребность в дополнительной информации по вопросам диагностики, классификации и лечения хронических вирусных гепатитов.

Заслуживает положительной оценки раздел книги, посвященный вопросам лечения больных гепатитами, в котором большое внимание уделено вопросам немедикаментозной базисной терапии, в частности — обеспечению рационального лечебного питания при различных

формах вирусных гепатитов, что в ряде случаев имеет не меньшее значение, чем назначение лекарственных препаратов. Наряду с этим подробно рассмотрены принципы и методы интенсивной терапии при тяжелых и фулминантных формах болезни. Достаточно информативно изложены вопросы профилактики вирусных гепатитов разной этиологии.

Не вызывает сомнения тот факт, что содержащиеся в книге оригинальные данные, полученные автором, а также сведения, обобщающие накопленный опыт многочисленных других коллективов, работающих в этой области в нашей стране и за рубежом, окажутся полезными для самого широкого круга практических врачей, хотя она адресована в первую очередь участковым врачам-терапевтам и педиатрам, инфекционистам, эпидемиологам, лабораторным работникам и врачам службы крови — всем тем, кто занимается решением одной из актуальных задач советского здравоохранения — борьбы с высокораспространенной инфекцией, каковой является вирусный гепатит.

Академик АН Латв. ССР профессор А. Ф. Блюгер

ВВЕДЕНИЕ

В постановлениях ЦК КПСС и Совета Министров СССР в числе важнейших задач советского здравоохранения указана необходимость усиления борьбы с вирусными инфекциями, являющимися самыми массовыми заболеваниями. К ним, в частности, отнесены вирусные гепатиты. В материалах ВОЗ (1978) борьба с вирусными гепатитами рассматривается как одна из основных проблем здравоохранения.

Такая оценка вирусных гепатитов определяется их широким распространением и тем огромным экономическим ущербом, который они наносят. В структуре инфекционных болезней вирусные гепатиты занимают одно из ведущих мест. В разных странах мира ежегодно регистрируются миллионы заболевших. Еще большее число инфицированных вирусами гепатита с клинически латентными и малосимптомными формами болезни остаются нераспознанными и неучтенными. Вместе с тем, как установлено, именно таким формам, в первую очередь, присуще хроническое, многолетнее течение. Они главным образом и поддерживают сложившуюся неблагоприятную эпидемическую ситуацию.

Следует отметить, что за последние годы заболеваемость вирусными гепатитами во многих регионах не только не снижается, а, наоборот, заметно растет. Высокая заболеваемость регистрируется и в СССР, как среди детского, так и среди взрослого населения. На современном этапе суммарная заболеваемость вирусными гепатитами уступает по распространенности лишь гриппу. Причем в связи с существенно большей продолжительностью заболеваний экономический ущерб от вирусных гепатитов особенно велик. Согласно данным Центрального института эпидемиологии МЗ СССР (1983), экономическая стоимость одного случая гепатита А составляет, в среднем, 773 руб., а гепатита В даже

1401 руб. По данным ВОЗ, в США прямые убытки от вирусных гепатитов в период с 1965 по 1970 г. достигали 1,8 млн. долларов в сутки.

Наряду с социально-экономической значимостью, следует подчеркнуть сохраняющуюся на современном этапе угрозу летальных исходов от вирусных гепатитов, прежде всего гепатита В. Относительные показатели летальности невелики, однако с учетом высокой заболеваемости, в абсолютных числах они составляют немалое число человеческих жизней. Причем, в отличие от других широко распространенных инфекций, радикально снизить летальность от вирусных гепатитов пока не удается.

Наконец подчеркнем, что острые вирусные гепатиты, помимо самостоятельного значения, являются основной причиной формирования хронических заболеваний печени. Специально проводившиеся в Ленинграде широкие эпидемиологические исследования показали, что у 70 %, т. е. более чем у $2/3$ больных хроническими гепатитами и циррозами печени заболевание первично имело вирусное происхождение. Хронические формы гепатита В рассматриваются как самая распространенная хроническая вирусная инфекция человека в мире [Hoofnagle J. H., 1983]. Приходится также учитывать, что в зонах, гиперэндемичных по гепатиту В, длительное персистирование HB_sAg в печеночных клетках нередко приводит к злокачественному их перерождению, развитию первичного рака печени. Вирус В рассматривается как вероятный онкогенный вирус.

Актуальность проблемы вирусных гепатитов диктует необходимость реализации широкого комплекса мероприятий, направленных на возможно быстрое снижение заболеваемости. В СССР он регламентирован приказами министра здравоохранения № 300 (1977) и № 752 (1981). Для решения поставленных в приказах задач необходима прежде всего достаточная вооруженность медицинских работников — клиницистов, эпидемиологов, гигиенистов — современными знаниями основных положений теории и практики борьбы с вирусными гепатитами. Это особенно важно, поскольку за последние 15—20 лет в СССР и за рубежом выполнены фундаментальные научные исследования, заставившие по-новому пересмотреть учение о вирусных гепатитах. Хотя острый гепатит, сопровождающийся желтухой, был известен уже во времена Гиппократа, только в по-

следний период удалось доказать существование разных нозологических форм, выделить возбудителей и разработать тест-системы для их индикации. Внедрение в клиническую и эпидемиологическую практику индикации специфических маркеров вирусов А и В явилось основой верификации диагноза гепатитов А и В. Впервые появилась возможность их раздельной нозологической диагностики, а также разработки средств специфической профилактики. Были выделены новые, ранее неизвестные этиологические типы вирусных гепатитов. Широкое использование ферментных тестов позволило объективно оценивать течение цитолитического синдрома, являющегося узловым в патогенезе вирусных гепатитов, а внедрение прижизненной пункционной биопсии печени сделало возможным проведение анализа клинко-морфологических параллелей, принципиально важного для понимания особенностей течения разных форм гепатита.

В СССР научные исследования по проблеме вирусных гепатитов явились развитием той основополагающей доктрины об инфекционной природе катаральной желтухи, которая впервые была сформулирована С. П. Боткиным еще в 1888 г. и получила всеобщее признание в названии болезни его именем. А. А. Кисель (1898) и Н. Ф. Филатов (1904) заложили основы учения о вирусном гепатите у детей. В более поздний период разработка проблемы вирусных гепатитов была продолжена в работах П. С. Сергиева и Е. М. Тареева (1940), выделивших сывороточный гепатит как нозологически самостоятельную единицу, в первых монографиях по гепатиту М. А. Ясиновского (1948), А. Л. Мясникова (1949), И. А. Кассирского (1949), проблемных работах А. Ф. Билибина, Л. В. Громашевского, Г. П. Руднева, а в более поздний период В. А. Ананьева, М. С. Балаяна, А. Ф. Блюгера, Т. В. Голосовой, В. М. Жданова, Е. С. Кетиладзе, Н. И. Нисевич, Б. Л. Угрюмова, Н. А. Фарбера, Е. П. Шуваловой, О. А. Дунаевского, А. В. Змызговой, Ю. А. Ильинского, Е. А. Пакториса и др.

В настоящее время в СССР разработана Всесоюзная программа координированных исследований по проблеме вирусных гепатитов, возглавляемая Институтом вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР. Во многих городах: Москве, Риге, Ленинграде, Киеве, Калинин, Горьком, Ташкенте, Душанбе, Тбилиси, Львове,

Таллине, Кишиневе — сформировались крупные гепатологические центры, в которых накоплен ценный опыт по многим теоретическим и практическим вопросам проблемы вирусных гепатитов. Отметим, что и на современном этапе проблема в целом еще далека от окончательного решения, о чем свидетельствуют высокая заболеваемость и сохраняющаяся летальность. Некоторые важные вопросы требуют дальнейшего изучения.

Практическим врачам нередко трудно разобраться в огромном потоке информации по вирусным гепатитам, публикуемой в периодической печати. Приводимые рекомендации зачастую неоднозначны, что получило отражение даже в инструктивных материалах, утвержденных Министерством здравоохранения (1981). Монографии предыдущих лет в значительной мере устарели, а вышедшие в более поздний период книги А. Ф. Блюгера (1978), Е. П. Шуваловой и А. Г. Рахмановой (1981), Н. И. Нисевич и В. Ф. Учайкина (1982) содержат безусловно важную информацию, но имеют преимущественно научную направленность. Это относится и к опубликованным научным обзорам по вирусным гепатитам А и В [Балаян М. С., 1983; Голосова Т. В., Власихина Е. М., 1984].

Настоящая книга является первой в «Библиотеке практического врача», специально посвященной практическим аспектам проблемы вирусных гепатитов. Основное внимание уделено клиническим аспектам проблемы — ранней раздельной диагностике на догоспитальном и госпитальном этапах, дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, классификации разных форм, критериям оценки тяжести, характеристике острой фазы и восстановительного периода, особенностям затяжного течения и хронических форм, фулминантного вирусного гепатита, определяющего летальность, системе терапевтических и профилактических мероприятий. В соответствии с директивными материалами МЗ СССР последних лет проанализированы основные причины врачебных ошибок и пути их предупреждения.

В подготовке книги, накоплении материалов, их отборе и обсуждении принимал участие большой коллектив сотрудников автора по кафедре и больнице, которым выражается сердечная благодарность.

Критические замечания и пожелания призваны способствовать улучшению книги и будут приняты с большой благодарностью.

ЭТИОЛОГИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вирусные гепатиты человека представляют ограниченную нозологически самостоятельную группу болезней. В более ранний период господствовало представление о моноэтиологичности вирусного гепатита человека. Однако по мере накопления главным образом эпидемиологических данных, а также на основании широко проводившихся в 40-е годы опытов с заражением добровольцев стало ясно, что существуют, по крайней мере, два этиологически самостоятельных типа. Поначалу в целях разграничения они получили чисто условные обозначения: гепатит А и гепатит В, т. е. гепатиты, вызываемые гипотетическими вирусами А и В. В дальнейшем эти наименования были приняты ВОЗ (1973) и получили повсеместное признание, в частности и в СССР.

В более позднее время, на основе внедрения в клиническую практику специфических маркеров, было доказано, что гепатиты А и В не единственные этиологические типы вирусных гепатитов. Поскольку диагноз дополнительных типов гепатита мог быть установлен только при отсутствии маркеров вирусов А и В, их обозначили как гепатиты ни А, ни В с разграничением разных вариантов в зависимости от механизма заражения. Таким образом, согласно современным знаниям, группа вирусных гепатитов человека включает гепатит А и гепатит В, которые рассматриваются как основные, а также гепатиты ни А, ни В с парентеральным (два варианта) и фекально-оральными механизмами заражения [Балаян М. С. и др., 1982; Михайлов М. И., 1984]. Принятое в СССР обобщающее наименование вирусных гепатитов — болезнь Боткина — сохраняет свое значение с обязательным уточнением этиологии гепатита. В клинической практике последних лет болезнью Боткина в основном называют гепатит А.

Гепатит А (шифр — 070.1) в прошлом именовался инфекционным или эпидемическим гепатитом, поскольку именно этому варианту гепатита присущи эпидемические вспышки. Удельный вес гепатита А в суммарной заболеваемости вирусными гепатитами весьма высок. В СССР на его долю приходится 70—80 % всех заболевших. Это, конечно, лишь частично отражает истинное соотношение распространения разных этиологических типов вирусных гепатитов, поскольку заболеваемость характеризует только регистрируемые клинически манифестные, почти исключительно желтушные, формы. Заболеваемость гепатитом А на разных территориях варьирует в широких пределах.

Возбудитель. В экстрактах фекалий инфицированных добровольцев методом иммуноэлектронной микроскопии удалось обнаружить вирусные частицы, которые и были идентифицированы в качестве возбудителя гепатита А [Feinstone S. M. et al., 1973]. Другим крупным достижением явилось установление возможности заражения гепатитом А приматов — мармозет и шимпанзе, у которых такие же вирусные частицы были выявлены не только в фекалиях, но и в цитоплазме гепатоцитов. Третьим этапом явилось подтверждение наличия того же вируса в экстрактах фекалий у больных гепатитом А в условиях естественного инфицирования в период вспышек.

Вирус гепатита (HAV) — мелкий вирус, с односпиральной РНК, без оболочки, размеры частиц около 27 нм. Анализ свойств вируса позволил отнести его к семейству пикорнавирусов (Picornaviridae), в частности к энтеровирусам 72-го типа [Melnick J. L., 1982]. В его составе, в отличие от вируса типа В, нет субструктурных компонентов. Вирус гепатита А содержит единственный антиген (НА-Ag), который может быть обнаружен в экстрактах фекалий при использовании высокочувствительных методов индикации. Вирус устойчив к различным воздействиям — высокой температуре, кислотам, эфиру, что обуславливает длительность его сохранения в воде, пищевых продуктах, сточных водах и других объектах внешней среды.

Эпидемиологическая характеристика. Соответствует основным закономерностям, присущим антропонозным кишечным инфекциям.

Источники заражения. Фаза активной репликации и выделения вируса при гепатите А начинается через 3—4 нед после заражения и, как правило, весьма кратковременна, не превышает обычно 2—3 нед. При желтушных формах болезни она соответствует последней трети инкубации и преджелтушному периоду. Ко времени появления желтухи или, во всяком случае, в начале желтушного периода элиминация вируса прекращается. В отличие от вируса В, длительное носительство вируса А не регистрируется [Балаян М. С., 1983]. На этом основании некоторые зарубежные авторы считают изоляцию и госпитализацию больных гепатитом А в клиническую фазу болезни эпидемиологически неэффективной и неоправданной [Цуккерман А. Дж., 1978]. Основную роль в активном поддержании эпидемического процесса играют больные с субклиническими и малосимптомными, в частности безжелтушными, формами заболевания. Соотношение субклинических, безжелтушных и желтушных форм при гепатите А может варьировать в весьма широких пределах. Выраженное преобладание субклинических и стертых форм особенно характерно для детских коллективов [Балаян М. С., Савинская С. С., 1984]. Доля манифестных желтушных форм возрастает в период эпидемических вспышек. Малосимптомные и, тем более, субклинические формы гепатита А в своей массе не регистрируются и остаются нераспознанными. Эти контингенты инфицированных лиц не изолируются. Возможность заражения особенно велика в эпидемически неблагополучных зонах, эндемичных по гепатиту. Распространение гепатита А на разных территориях, иногда даже в пределах одной области, неравномерно. Этим определяются важное значение учета территориальных особенностей, необходимость получения соответствующей информации в областных, городских, районных санэпидстанциях.

Механизм передачи. Пути распространения гепатита А те же, что и при других кишечных инфекциях: фекально-оральный механизм с реализацией через бытовой контакт, пищевые продукты, воду. В литературе продолжают обсуждаться и другие возможные пути передачи болезни, в частности воздушно-капельный. Однако эти предположения, как отмечено в докладах комитета экспертов ВОЗ, не имеют фактических подтверждений.

Существенное эпидемиологическое значение имеет высокая устойчивость возбудителя гепатита А во внеш-

ней среде. Так, например, в экскрементах вирус сохраняется до 30 сут [McCaustland K. A. et al., 1982]. Это, кроме всего прочего, подтверждает важную потенциальную роль мушиного фактора в распространении болезни. Крупные вспышки гепатита А связаны с фекальным загрязнением водоемов, служащих источниками водоснабжения, или с попаданием сточных вод в водопроводную сеть. Пищевой путь заражения возможен при неполноценной кулинарной обработке продуктов, а чаще обсеменении уже готовых блюд (молоко, салаты, фрукты, фруктовые соки, мороженое и др.). Основным является контактный путь передачи. Такова, в частности, природа возникновения эпидемических очагов гепатита А в детских садах, школах, интернатах и других организованных коллективах, а также семьях с одновременным или последовательным вовлечением в эпидемический процесс сравнительно небольших групп. Контакт может быть и не прямым, а опосредованным через инфицирование предметов обихода (посуда, полотенца, белье, игрушки и др.). Возможность опосредованного заражения объясняют ничтожно малой заражающей дозой вируса-возбудителя [Хохлов Д. Т., Огарков П. И., 1984].

Достаточно велик удельный вес (до 25%), особенно среди взрослого населения, спорадических случаев заболеваемости гепатитом А, когда при самом тщательном эпидемиологическом расследовании источник заражения установить не удается.

Заболеваемость гепатитом А подвержена сезонным колебаниям. Подъем заболеваемости приходится на осенне-зимний период. Наибольшее число больных регистрируется в ноябре — январе. В южных районах СССР, например в республиках Средней Азии, пик заболеваемости на 1—2 мес смещается (декабрь — февраль). В. Д. Беляков (1984) фиксирует внимание на особом значении предупредительных мероприятий в так называемые периоды риска, предшествующие сезонным пикам на 60—70 дней, что примерно соответствует продолжительности 2—2,5 инкубаций, когда собственно формируется рост заболеваемости гепатитом А.

Для гепатита А, наряду с сезонными колебаниями, характерны циклические подъемы заболеваемости, повторяющиеся с интервалами в 5—8 лет. Последний такой подъем начался в 1979—1980 гг. Причина такой периодичности не имеет пока общепризнанного объясне-

ния. Можно лишь утверждать, что существенную роль играют изменения напряженности коллективного иммунитета.

Наконец, важнейшей особенностью эпидемического процесса при гепатите А является возрастное распределение заболевших. Хорошо известно, что гепатит А — преимущественно детская инфекция. По данным Института вирусологии, в структуре заболеваемости дети составляют 80 %, причем основная масса больных — дошкольники и школьники начальных классов (5—9 лет). Такое распределение объясняют высокой восприимчивостью детей, отсутствием у них протективного иммунитета, о котором можно судить на основании индикации антител к вирусу гепатита А класса IgG. Проведение сероэпидемиологических исследований показало закономерное нарастание иммунной прослойки с увеличением возраста обследованных. Так, М. С. Балаян и соавт. (1982) установили, что среди московских детей в возрасте 5—9 лет в сыворотке крови антитела к вирусу гепатита А класса IgG обнаруживаются только у 10 %, в то время как среди взрослого населения (40 лет и старше) — у 90 %. Исключение составляют лишь дети первого года жизни, у значительной части которых (40—50 %) сохраняются материнские антитела, приобретенные трансплацентарно. В эндемичных по гепатиту А регионах, например в развивающихся странах тропического пояса, приобретение иммунитета достигается быстрее, большей частью до 10-летнего возраста, в эпидемически благополучных зонах, наоборот, растягивается во времени и нередко происходит уже в последующих возрастных группах [Балаян М. С., 1983; Алейник М. Д., 1985].

Преобладанию заболеваемости гепатитом А среди детей в определенной степени способствует фекально-оральный механизм передачи, легче реализуемый в детском возрасте. Это косвенно подтверждается преимущественной регистрацией гепатита А среди так называемых организованных детей сравнительно с «неорганизованными». Высокий удельный вес заболеваемости гепатитом А у детей, посещающих дошкольные учреждения, а в старшей возрастной группе — школы, в значительной мере способствует сезонным колебаниям (возобновление массовых контактов в осенние месяцы).

Среди контингентов взрослого населения, подверженного заболеваемости гепатитом А, преобладают

молодые люди в возрасте 15—29 лет. Этим определяется возможность возникновения эпидемических очагов не только в детских учреждениях, но и в студенческих коллективах, молодежных общежитиях, воинских частях. В возрастных группах старше 30 лет диагноз гепатита А становится все в меньшей степени вероятным и поэтому требует особенно тщательного подтверждения. В последние годы в эпидемически благополучных по гепатиту зонах доля заболеваемости взрослого населения несколько возросла [Балаян М. С., 1983]. При анализе заболеваемости гепатитом А среди взрослого населения сезонные колебания не столь очевидны, как у детей. Вместе с тем, согласно нашим наблюдениям, четко прослеживаются осенние подъемы, связанные с участием студентов и рабочей молодежи в сезонных сельскохозяйственных работах. Соответствующий пример приведен в гл. VII.

ГЕПАТИТ В

Гепатит В (шифр 070. 2, 3) долгое время именовался сывороточным гепатитом. По своим основным параметрам — свойствам возбудителя (способность к интеграции, длительному персистированию), эпидемиологической и клинической характеристике, особенностям иммунного ответа, исходам, частой хронизации процесса — принципиально отличается от гепатита А.

Сведения о распространении гепатита В — далеко не полные. При учете клинически манифестных желтушных форм доля гепатита В большей частью не превышает 20—30 % суммарной заболеваемости вирусными гепатитами. Однако при раздельном анализе заболеваемости взрослого населения этот процент достигает 70—80. В США заболеваемость гепатитом В достигла 200 000, т. е. примерно 0,1 % всего населения [Thaler H., Hilleman M. R., 1983]. В целом манифестные формы гепатита В, с учетом возможности длительного персистирования вируса В, представляют лишь видимую часть айсберга. Оценить при гепатите В соотношение «инфекция — болезнь» можно лишь сугубо ориентировочно. Согласно расчетам, основанным на широких сероэпидемиологических исследованиях с использованием высокочувствительных методов индикации маркеров гепатита В, полагают, что данной инфекцией охвачено около 300 млн. человек, т. е. свыше 5 % населения планеты [Ананьев

В. А., 1984; Блюгер А. Ф., 1984; Hoofnagle J. H., 1983], в том числе более 5 млн. приходится на СССР. Распределение инфицированных лиц на разных территориях крайне неравномерно. Согласно рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ (1977), разграничивают регионы малой, промежуточной и высокой эндемичности по гепатиту В. Вполне понятно, что их эпидемиологическая характеристика далеко не однозначна.

Возбудитель. Вирус гепатита В был открыт раньше возбудителя гепатита А. Причем сначала был обнаружен не вирус как таковой, а его антиген. Поскольку его выделили из крови австралийца, антиген получил наименование австралийского [Blumberg W. S., 1964]. Вскоре было установлено, что антитела, закономерно накапливающиеся у больных сывороточным гепатитом, гомологичны данному антигену. Это позволило уточнить природу австралийского антигена, а разработанная тест-система сделала возможной повсеместную его индикацию в качестве специфического маркера вируса В (Prince A. M., 1968). Несколько позже из крови больных гепатитом В методом иммуноэлектронной микроскопии были выделены частицы вируса В, названные в честь первооткрывателя частицами Дейна [Dane D. S., Cameron C. H., 1970].

Вирус гепатита В (HBV) имеет сложноорганизованную ультраструктуру с размерами частиц около 42 нм. Его геном (рис. 1) состоит из циркулярной двуспиральной ДНК с пробелом в одной из нитей, который достраивается вирионной ДНК-зависимой полимеразой. В результате вирусы могут содержать не только полноценные, но и дефектные (частично «полые») и даже «пустые» частицы, лишенные полимеразной активности. Их доля достигает 50 % общей популяции вируса. Геном вируса гепатита В окружен двойной оболочкой — внутренней (сердцевинной, ядерной) и наружной (поверхностной). Важное функциональное значение принадлежит расположенным на поверхности вируса рецепторам, чувствительным к человеческому полимеризованному альбумину. Они определяют тропизм вируса, его прикрепление к гепатоцитам, на мембране которых доказано наличие соответствующих рецепторов зон полиальбумина. Установлена прямая корреляция функциональной активности альбуминчувствительных рецепторов и инфекционности вируса, его способности к репликации [Pontisso P. et al., 1983; Thung S. N. et al., 1983].

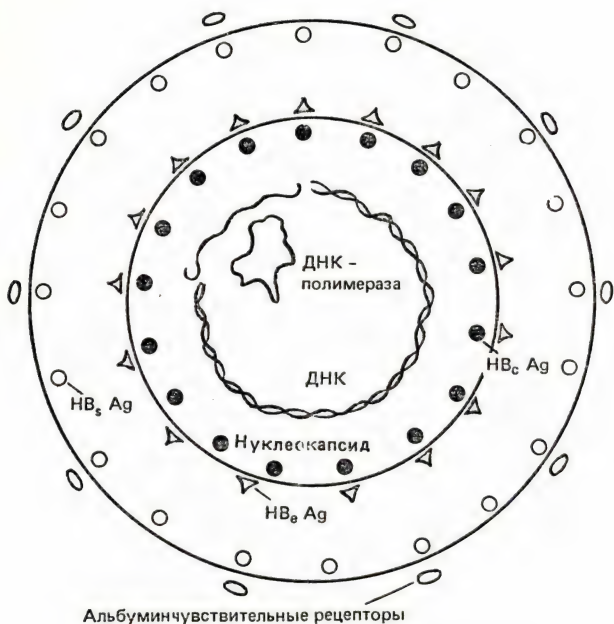


Рис. 1. Схематическая модель вируса В.

Антигенная структура вируса гепатита В гетерогенна, включает 3 антигена: 1) антиген нуклеокапсида, ядерный или сердцевинный, тесно связанный с ДНК-полимеразой, — $HB_c Ag$; 2) антиген инфекционности — $HB_c Ag$, представляющий трансформированный $HB_c Ag$ и 3) поверхностный антиген $HB_s Ag$, образующий наружную оболочку, соответствующий первоначально открытому «австралийскому» антигену.

Антигены вируса гепатита В и гомологичные к ним антитела признаны ВОЗ специфическими серологическими маркерами данной инфекции. Наиболее доступна индикация $HB_s Ag$, получившая широкое распространение. $HB_s Ag$ содержит общую антигенную детерминанту «а», а также типоспецифические субдетерминанты «d», «у», «г» и др. Известен ряд сочетаний этих детерминант. Поверхностный антиген, регистрируемый в разных регионах, отличается по своим субтипоспецифическим детерминантам, которые могут служить своеобразной географической меткой. В СССР, в основном, преобладают субтипы ауw и адw. Содержание $HB_s Ag$ в крови при гепатите В варьирует в широких пределах от очень

небольших величин (1—10 нг в 1 мл), улавливаемых только специальными высокочувствительными методами, до огромных концентраций порядка 500 мкг в 1 мл. Столь высокое содержание HB_sAg практически приближается к концентрации собственных сывороточных белков организма. Это объясняют несбалансированным синтезом отдельных компонентов вируса гепатита В, приводящим, с одной стороны, как уже отмечалось, к образованию дефектных вирусных частиц, а с другой — к избытку оболочечных структур, в частности HB_sAg. При хронических формах гепатита В, сопровождающихся интеграцией вируса в геном гепатоцитов (см. гл. VII), возможен избирательный синтез только HB_sAg [Балаян М. С., Савинская С. С., 1984].

Ультраструктура HBV не соответствует ни одной известной таксономической группе вирусов. Его выделяют в самостоятельную группу *Hepadnaviridae* (*Hepatitis — DNA (ДНК) — virus*), к которой относят также сходные с HBV вирусы некоторых видов диких грызунов (североамериканский лесной сурок, земляная белка) и домашних пекинских уток.

Вирус гепатита В высокоустойчив к низким и высоким температурам, химическим и физическим воздействиям. В условиях комнатной температуры сохраняется 3 мес, в холодильнике — 6 мес, в замороженном виде — 15—20 лет, в высушенной плазме — 25 лет. Кипячение обеспечивает гарантированную инактивацию вируса только при условии достаточной продолжительности (см. гл. X). Вирус противостоит действию практически всех дезинфекционных средств и консервантов крови. Так, например, в 1,5 % растворе формалина инаktivация его наступает только при 7-дневной экспозиции, причем показана прямая зависимость длительности сохранения HBV и его антигенов от их концентрации в крови.

Эпидемиологическая характеристика. Гепатит В является антропонозной кровяной инфекцией. Уникальной особенностью его эпидемиологической характеристики, не имеющей аналогов, является наличие, с одной стороны, разнообразных источников заражения, с другой — множественных естественных и искусственных путей передачи возбудителя, которые и определяют широчайшую распространенность данной инфекции.

Источники заражения. К ним относятся больные с самыми различными проявлениями гепатита В, лица

с субклиническими формами инфекции, а также так называемые здоровые носители инфекции. Потенциально массивность заражения более высока от больных с активным манифестным течением инфекционного процесса, причем приходится учитывать, что больные становятся заразными уже в инкубационном и продромальном периодах.

Однако клинически выраженные формы гепатита в своем большинстве рано распознаются, больных изолируют, что существенно ограничивает их эпидемиологическое значение.

От больных с малосимптомными и клинически скрытыми формами гепатита массивность заражения меньше. Вместе с тем именно такие контингенты являются основными источниками инфекции. Это определяется, как уже отмечалось, широкой распространенностью латентных и стертых форм и, с другой стороны, персистенцией вируса. В отличие от возбудителя гепатита А, вирус типа В может длительно, часто пожизненно, сохраняться в крови переболевших. В способности к длительному персистированию в организме видят основную экологическую форму существования вируса В [Пакторис Е. А., 1980]. Отсутствие указаний на перенесенный в прошлом гепатит ни в какой мере не исключает возможность инфицирования вирусом В. Об этом свидетельствует частое выявление HB_sAg в крови здоровых людей, никогда не болевших гепатитом. По данным стандартных методов исследования (ВИЭФ) HB_sAg обнаруживается у жителей европейской части СССР в 0,7—1,4 % (в г. Горьком, в наших наблюдениях, 0,97 %), в республиках Средней Азии — до 4—5 % [Ходжаев Ш. Х., 1984]. При использовании высокочувствительных методов индикации эти показатели возрастают в 2—3 раза.

В отличие от гепатита А важными источниками заражения гепатитом В являются больные с хроническими заболеваниями печени (хронические гепатиты, циррозы печени), у значительной части которых обнаруживается HB_sAg [Шляхтенко Л. И., 1983].

Механизм передачи. Основным биологическим субстратом, в котором закономерно обнаруживаются маркеры вируса гепатита В, является кровь, причем инфицирующая доза крови бесконечно мала, она составляет всего лишь 0,0005—0,0010 мл. Следовательно, даже микроскопических следов крови достаточно для зараже-

ния. Инокуляция зараженной крови осуществляется тем или иным парентеральным путем, связанным с нарушением целостности покровов кожи или слизистых оболочек.

Наиболее полно изучены искусственные пути передачи гепатита В в результате разных парентеральных медицинских манипуляций. В современной клинической практике их удельный вес заметно возрос и, по образному выражению Л. В. Громашевского, достиг уровня «медицинской интервенции». Особенно велика эпидемическая опасность переливаний зараженной крови и ее препаратов. Установлена прямая зависимость частоты развития гепатита В у реципиентов от количества перелитой крови и кратности трансфузий.

В некоторых регионах заражение гепатитом В происходит в результате нанесения татуировки, прокола мочек ушей, ритуального смешивания капель крови и других парентеральных манипуляций. В зарубежной литературе отмечено широкое распространение носительства HB_sAg среди наркоманов в результате парентерального введения наркотиков.

Естественные пути передачи гепатита В реализуются перинатальным заражением, половым путем, а также в результате бытовых перкутанных контактов. Перинатальное заражение новорожденных от инфицированных матерей имеет особенно важное значение в регионах высокой эндемичности. На неблагополучных по гепатиту В территориях доля данного механизма передачи достигает 40 % от общего числа регистрируемых носителей HB_sAg. Согласно материалам ВОЗ, общее количество больных хроническим гепатитом В, развившимся после перинатального заражения, достигает 50 млн. В США от HB_sAg-позитивных матерей ежегодно рождается 10—15 тыс. детей, из числа которых, если не проводятся специальные профилактические мероприятия, инфицируется до 90 % [Mushavar I. K., 1984].

Перинатальное заражение гепатитом В часто неправильно обозначают как «вертикальную» передачу инфекции. Фактически трансплацентарное заражение плода, собственно соответствующее понятию «вертикальной» передачи, возникает редко [Krugman S., Gocke D. J., 1978]. В основном заражение происходит во время родов — в результате примешивания инфицированной крови матери. Это, кроме всего прочего, подтверждается сравнительно поздними сроками развития гепатита у де-

тей — только на 3—4-м месяце постнатального периода.

В регионах с промежуточной и низкой эндемичностью гепатита В, в частности в СССР, удельный вес перинатальной передачи возбудителя относительно меньший, однако все же сохраняет известное значение [Кетиладзе Е. С. и др., 1984]. Это определяет целесообразность широкой индикации маркеров вируса В у беременных женщин и изоляции серопозитивных рожениц. Особенно важным критерием угрозы риска заражения ребенка является выявление НВ_eAg, подтверждающее активную репликацию вируса.

Половой путь передачи также связан с микронарушениями целостности кожи и слизистых оболочек. Описаны вспышки гепатита В, четко подтвержденные специфическими маркерами, в результате полового заражения от одного источника инфекции. При проведении эпидемиологического расследования НВ_sAg и другие маркеры были обнаружены не только в крови половых партнеров, но и в семенной жидкости, менструальной крови и влагалищных выделениях. Косвенным подтверждением важного значения полового пути передачи вируса гепатита В является преимущественная частота выявления НВ_sAg среди больных венерическими заболеваниями [Герасун Б. А., 1984]. В странах с регламентированной правительством проституцией и гомосексуализмом гепатит В даже стали рассматривать как венерическую болезнь.

Широко обсуждается в литературе значение в распространении гепатита В бытовых перкутанных контактов. К ним относят различные случайные микропорезы, ссадины, царапины, в своем большинстве едва заметные или даже визуально неразличимые. Причинным фактором могут явиться различные косметические процедуры (маникюр, педикюр, бритье и др.) с использованием общих принадлежностей. Доказано длительное сохранение НВ_sAg на поверхности ножниц, пилочек для ногтей, мочалок, зубных щеток, бритв.

Весьма информативны описания семейных эпидемических очагов гепатита В, возникающих в окружении носителей НВ_sAg. Они возникают при наличии активного источника инфекции (особенно часто — при выявлении НВ_eAg) и тесного личного контакта. Легко возникают эпидемические очаги вокруг детей-носителей НВ_sAg [Бондаренко М. П., 1984]. Описано заражение гепати-

том В в связи со взятием в семью приемных детей, родившихся от инфицированных матерей.

НВ_sAg иногда обнаруживается в пищеварительных секретах, в частности в слюне, а также в грудном молоке женщин, антиген-позитивных по данным исследования крови. Противоречивые результаты получены при индикации НВ_sAg в фекалиях. Некоторые авторы допускают возможность фекально-орального механизма передачи гепатита В. Однако эпидемиологические данные, отсутствие указаний о пищевых и водных вспышках опровергают такое предположение. Об этом свидетельствует и то, что заболеваемость гепатитом В в течение года монотонная, без сезонных подъемов.

Иным, сравнительно с гепатитом А, является возрастное распределение заболевших: гепатит В регистрируется преимущественно среди взрослого населения старше 30 лет. У детей гепатит В наблюдается редко (относительно чаще среди детей из Домов ребенка) [Алейник М. Д. и др., 1980]. Исключение составляют дети раннего возраста. В этой возрастной группе гепатит В регистрируется среди недоношенных ослабленных детей, которым часто проводятся различные парентеральные медицинские манипуляции.

При сравнительном анализе разных механизмов передачи вируса гепатита В в историческом разрезе следует подчеркнуть, что естественные пути предшествовали искусственным. В более ранний период они были основными, если не единственными, и сами по себе определяли поддержание эпидемического процесса. В неблагополучных по гепатиту В регионах Африки, Азии такая эпидемическая ситуация в значительной мере сохраняется и на современном этапе. Вместе с тем в СССР, как и в других высокоразвитых странах, выявились существенные изменения. В монографии В. М. Жданова и Д. К. Львова (1984) отмечено, что «в XX веке произошло драматическое изменение эпидемиологии гепатита В. Эта болезнь стала передаваться преимущественно при парентеральных вмешательствах». Авторы справедливо оценивают сложившуюся ситуацию как «своеобразную дань прогрессу медицины». Этим определяется первостепенное значение профилактических мероприятий, направленных на пресечение искусственных парентеральных путей передачи гепатита В (гл. XI).

Первое предположение о существовании данной группы заболеваний основывалось на анализе повторных заболеваний гепатитом, при которых результаты серологических исследований не подтверждали связь ни с HAV, ни с HBV [Mosley J. W., 1975]. Дальнейшее подтверждение было получено на модели посттрансфузионного гепатита. Была выделена группа реципиентов, у которых, в отличие от больных гепатитом В, развитие несомненной клинической картины острого вирусного гепатита не сопровождалось выявлением маркеров HBV. Болезнь обозначали как посттрансфузионный гепатит ни А, ни В. В дальнейшем были описаны водные вспышки гепатита с эпидемиологически доказанным фекально-оральным механизмом передачи, причем у больных, даже высокочувствительными методами индикации, маркеры HAV не обнаруживались [Villareijos V. M. et al., 1975]. Этот вариант получил наименование эпидемического гепатита ни А, ни В.

Удельный вес посттрансфузионного гепатита ни А, ни В достаточно велик и составляет, по данным разных авторов, от 10 до 30 % общей заболеваемости вирусными гепатитами. Согласно материалам Института вирусологии АМН СССР, в Москве на его долю приходится 15—20 % от общего числа больных сывороточным гепатитом. В некоторых странах, например в США и Японии, по мере снижения заболеваемости гепатитами А и В, отмечено значительное увеличение доли гепатита ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения, достигшей 50 %. Следовательно, данный нозологический вариант не редок, а представляет широко распространенный тип гепатита. Эпидемический гепатит ни А, ни В имеет, по-видимому, более регионарное распространение, регистрируется преимущественно в странах Юго-Восточной Азии, Среднего Востока, Центральной Америки. В СССР описана вспышка в одной из среднеазиатских республик [Фаворов М. О. и др., 1986]. На Европейском континенте имеет спорадическое распространение. Сравнительно широкая распространенность группы гепатитов ни А, ни В определяет необходимость возможно быстрой разработки методов их диагностики, что и было подчеркнуто на I Международном симпозиуме, специально посвященном вирусным гепатитам, не связанным с вирусами А и В (Вена, 1980).

Гепатит ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения. Эпидемиологические особенности гепатита ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения в основном те же, что и при гепатите В. Источником заражения служат больные, причем, как и при гепатите В, не столько с клинически манифестными желтушными формами, сколько с малосимптомными безжелтушными и субклиническими формами, выявляемыми на основании повышения активности сывороточных ферментов и по данным морфологического исследования биоптатов печени. Поддержанию эпидемического процесса в значительной мере способствует присущая гепатиту ни А, ни В склонность к длительному хроническому течению. Важнейшим путем передачи является переливание инфицированной крови, что и определило преимущественную частоту регистрации гепатита среди больных, получавших повторные трансфузии крови и ее препаратов. Гепатит ни А, ни В часто наблюдается среди больных отделений гемодиализа и ожоговых центров (Михайлов М. И. и др., 1984). Важное значение в эпидемиологии данного типа гепатита имеют и другие парентеральные пути передачи. К группам риска относят больных, повторно находившихся на стационарном лечении, а также медицинских работников, занятых в службе крови и отделениях гемодиализа. Определенное значение в распространении инфекции могут иметь и естественные парентеральные механизмы передачи.

Гепатит ни А, ни В с фекально-оральным механизмом заражения. Нозологическая самостоятельность данного типа гепатита получила убедительное подтверждение в опыте с заражением добровольца, ранее перенесшего гепатит А [Балаян М. С. и др., 1982].

Согласно данным Комитета экспертов ВОЗ (1982), близкая серологическая характеристика регистрируется при возникновении повторного острого гепатита у европейцев, приезжающих в эпидемически неблагополучные районы Азии, особенно при значительном подавлении иммунных механизмов в условиях жаркого климата. Реинфекция гепатита А у подобных больных была исключена по данным контроля за специфическими маркерами.

Эпидемиологическая характеристика гепатита ни А, ни В с фекально-оральным механизмом заражения в основном та же, что и при гепатите А. Вспышки описаны в странах Азии, преимущественно водные, соответству-

ющие сезону дождей и половодья рек. При анализе возрастного распределения, в отличие от гепатита А, установлена преимущественная заболеваемость не детского, а взрослого населения. Это дополнительно подтверждает нозологическую самостоятельность эпидемического гепатита ни А, ни В.

Глава II

ПАТОГЕНЕЗ

В более ранний период обобщенная схема патогенеза вирусных гепатитов, безотносительно к их этиологии, была сформулирована Г. П. Рудневым. Она соответствовала классическим представлениям об основных фазах развития инфекционного процесса при вирусных инфекциях. Согласно этой схеме, разграничиваются следующие фазы: внедрение возбудителя, генерализация инфекции или первичная вирусемия, паренхиматозная диффузия (локализация возбудителя в печеночных клетках), вторичная вирусемия и, наконец, резидуальная, соответствующая периоду восстановления.

Установлено, что возбудители вирусных гепатитов обладают отчетливым гепатотропизмом. Проникая в организм через разные входные ворота (HAV — энтерально, HBV — парентерально), они, в конечном счете, накапливаются в ткани печени и внедряются в гепатоциты. Только в печеночных клетках, как это было показано методом иммуноэлектронной микроскопии, происходит их активная репликация. Следовательно, печень является единственным местом, где происходит размножение вирусов. Внедрение HAV и HBV, а равно и возбудителей гепатитов ни А, ни В, является тем инициальным фактором, который запускает все последующие патологические процессы, происходящие в гепатоцитах, в конечном счете приводящие к их гибели. Хотя цитоллиз гепатоцитов представляет универсальный механизм, присущий всей группе вирусных гепатитов, природа его далеко не однозначна. Поэтому патогенез каждого типа гепатита требует отдельного рассмотрения.

Гепатит А. Установлено, что HAV обладает прямым, как правило, нерезко выраженным цитопатогенным действием [Балаян М. С., 1983; Жданов В. М., 1984]. Его внедрение в гепатоциты и активная репликация сразу

же вызывают нарушение регуляции сложнейших метаболических процессов сначала в мембране, а затем и в других компонентах печеночных клеток. Доказано, в частности, накопление свободных радикалов, вызывающее усиление перекисного окисления липидов клеточных мембран. Это приводит к дезорганизации структуры мембран, появляются «дыры», определяющие повышение их проницаемости. В результате нарушается автономия клетки. Происходит перераспределение биологически активных веществ, потеря одних, концентрация которых преобладает внутри клетки (ферменты, ионы калия), и, наоборот, приток других, содержание которых выше во внеклеточной жидкости (ионы натрия, кальция). При этом возникают самые различные метаболические расстройства: электролитный дисбаланс приводит к задержке воды и набуханию гепатоцитов, изменяется рН внутриклеточной среды, нарушается процесс окислительного фосфорилирования, возникают ацидотические и гипоксические сдвиги, падает выработка энергии и, соответственно, снижается биологический потенциал клетки.

Процесс дезинтеграции мембран гепатоцитов распространяется и на внутриклеточные органеллы. В частности, особенно важное самостоятельное значение приобретает повреждение мембран лизосом. В лизосомах сосредоточены мощные протеолитические ферменты — гидролазы, регулируемое поступление которых в цитоплазму играет важную роль в процессах непрерывного обновления клеток. Это способствует их кatabолической функции, процессу аутофагии, предсказанному еще И. И. Мечниковым, видевшим в нем одну из важных функций фагоцитоза. Учение о мембранах на современном этапе стало одной из ведущих глав биологии и медицины. Именно в особенностях нарушений функции мембран, характеристике развивающейся мембранной недостаточности, как указывает А. А. Покровский (1977), следует искать основные механизмы патогенеза самых различных болезней.

При гепатите А повышение проницаемости лизосомных мембран под влиянием вируса и массивный выход активных гидролаз в значительной мере определяют развитие цитолиза и некробиоза гепатоцитов. В норме продолжительность жизни печеночных клеток составляет в среднем 150 дней. Повреждение мембран резко ускоряет гибель гепатоцитов. Вначале происхо-

дят обратимые, а затем и необратимые изменения структуры и функции гепатоцитов, прежде всего цитоплазматической сети и митохондрий, а в дальнейшем — и других субъединиц [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1982; Лучшев В. И., 1984]. Эти патологические изменения рассматриваются как неспецифическая стереотипная реакция печеночных клеток на воздействие самых различных не только инфекционных, но и токсических агентов.

В прогрессирующем развитии цитолиза гепатоцитов разграничивают две последовательные стадии — преморфологическую (биохимическую), при которой структурные изменения еще отсутствуют, и морфологическую, подтверждаемую в биоптатах печени. I стадия характеризуется совокупностью нарушений множества метаболических функций, реализуемых в гепатоцитах, прежде всего дезорганизацией клеточных энзимных систем. Адекватным ее маркером служит увеличение содержания индикаторных сывороточных ферментов, в частности АлАТ, подтверждающее повышенную проницаемость клеточных мембран. Морфологически синдром цитолиза характеризуется сначала гидропической (баллонной) дистрофией печеночных клеток, а в дальнейшем — признаками их некробиоза. Степень выраженности и распространенности цитолиза гепатоцитов, обширность развивающегося при этом некроза печени в значительной мере определяют тяжесть течения болезни.

При гепатите А объем некротизированной ткани печени практически всегда ограничен. В биоптатах печени регистрируется фокальный (точечный), пятнистый, реже зональный тип некроза печени. Фокальный и пятнистый некроз соответствует гибели отдельных гепатоцитов, что наблюдается при легких формах болезни. Зональный некроз характеризуется отмиранием целых зон клеток и наблюдается в основном при среднетяжелых формах болезни. Согласно материалам клиники А. Ф. Блюгера (1984), зональный некроз при гепатите А локализуется преимущественно перипортально, по периферии дольки, обширный некроз регистрируется крайне редко.

Купированию цитолитического процесса и, соответственно, ограничению некробиоза гепатоцитов способствует интенсивная иммунная реакция, блокирующая репликацию вируса и его распространение в ткани

печени. Об этом свидетельствует очень кратковременная фаза обнаружения НА-Ag и быстрое наступление сероконверсии с бурным накоплением ранних антител класса анти-НА-Ag-IgM. В более поздний период маркером адекватной иммунной реакции служит высокий титр анти-НА-IgG, сохраняющихся практически пожизненно и характеризующих прочный протективный иммунитет, причем интенсивность иммунного ответа не зависит от тяжести гепатита [Балаян М. С., 1983].

Гепатит В. Биохимизм цитолиза гепатоцитов — мембранная недостаточность, повреждение лизосом, дезорганизация клеточных энзимных систем и метаболических процессов — принципиально тот же, что и при гепатите А. Вместе с тем имеются существенные качественные и количественные различия. При гепатите В, как правило, регистрируется обширный цитолиз, причем иным является механизм его развития. В отличие от НАV, внедрение HBV и его активная репликация сами по себе большей частью гибели печеночных клеток не вызывают.

Гепатит В — иммунологически опосредованная инфекция. В частности, цитолиз печеночных клеток находится прежде всего в зависимости от факторов клеточного звена иммунитета. В соответствии с общими закономерностями иммунного ответа при вирусных инфекциях внедрение HBV вызывает реакцию со стороны Т-лимфоцитов, направленную на распознавание и подавление возбудителя. При этом происходит дифференцировка субпопуляций Т-лимфоцитов (индукторы, супрессоры, хелперы), соотношение которых определяет последовательное и адекватное развитие иммунной реакции. Завершающим ее этапом является «киллерный» (от англ. *killer* — убийца) эффект с цитолизом инфицированных вируссодержащих гепатоцитов. Такой иммунный ответ освобождает печеночные клетки от возбудителя, но ценой их гибели. Подобный процесс образно именуют иммунологической бурей.

В патогенезе гепатита В приходится учитывать также аутоиммунные механизмы. Они реализуются на уровне клеточного звена иммунитета и обусловлены характерной для гепатита В интерференцией вирусспецифических белков возбудителя и структурных субъединиц печеночных клеток. Появляются вирусиндуцированные компоненты клеток, которые распознаются Т-лимфоцитами как «чужие». В результате клеточная

и гуморальная (антитела) иммунная реакция уже направлена не только против вирусных антигенов, но и против собственных элементов клетки. Не только вирусосодержащий, а также и вируснесодержащий гепатоцит становится «клеткой-мишенью». Это свидетельствует о самопрогрессирующем аутоиммунном характере процесса, усугубляет иммунный цитолиз печеночных клеток и, соответственно, способствует прогрессированию некроза печени.

Считают, что штаммы вируса В с полноценными полимеразоактивными частицами обладают также непосредственным цитопатогенным действием. Это может явиться дополнительной причиной некроза печени [Блюгер А. Ф., 1978; Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1982]. Е. С. Кетиладзе (1984), ссылаясь на появившиеся указания о том, что иммунные киллеры не оказывают существенного влияния на НВ_sAg, ставит под сомнение полное отсутствие непосредственной реакции гепатоцита на происходящую в нем репродукцию вируса В, причем, с учетом относительно меньшей иммуногенности НВV, сравнительно с НАV, возникают потенциальные условия для развития более обширного некроза печени, поскольку иммунная реакция разворачивается менее интенсивно с более постепенным, в значительной мере поздним, накоплением антител и, в отличие от гепатита А, большей частью не обеспечивает быстрого купирования процесса.

Таким образом, при гепатите В, в отличие от гепатита А, гибель гепатоцитов происходит в результате воздействия разных факторов. Их сочетание с преобладанием цитолиза иммунного, аутоиммунного или вирусного генеза и определяет широкий диапазон патоморфологических изменений в печени и, соответственно, клинической картины болезни. Так, при гепатите В, наряду с фокальным и зональным некрозом печеночной ткани, регистрируется нередко мостовидный тип некроза. Это более обширный, сливной некроз. Его наименование отражает образование «мостов», соединяющих отдельные зоны некроза. Рассматривается как морфологический критерий тяжести гепатита. Развитие при гепатите В более обширного некроза печени определяет преимущественную частоту тяжелых форм болезни и худшие исходы сравнительно с гепатитом А.

При обсуждении клинического полиморфизма гепатита В приходится учитывать его известную зависи-

мость от генетического фенотипа заболевших. Установлено, что сила иммунного ответа на антигенные раздражители, в значительной мере определяющая особенности течения и исход патологического процесса, колеблется в весьма широких пределах и эти колебания генетически детерминированы [Петров Р. В., Манько В. И., 1972]. Лицам с сильно реагирующим генотипом иммуноцитов присущ бурный ответ, лицам со слабореагирующим генотипом, наоборот, ослабленная реакция. Лица с адекватной иммунной реакцией занимают промежуточное положение. Поэтому установление генотипа может иметь важное клиническое значение в целях прогнозирования течения и исходов болезни, выявления группы риска, т. е. больных, которым преимущественно угрожает особенно неблагоприятное течение инфекционного процесса.

Вполне понятно, что гепатит В — это инфекция, и нет никаких оснований относить ее к категории наследственных иммунопатологических заболеваний. Вместе с тем зависимость течения болезни от особенностей иммунного ответа определяет существенное значение генетических аспектов проблемы. Соответственно, современная концепция патогенеза гепатита В трактуется как вирусно-иммуногенетическая [Блюгер А. Ф., Векслер Х. М., 1972; Dudley F. J. et al., 1972, и др.].

Данная концепция, в частности роль генетических детерминант, имеет достаточно широкие фактические подтверждения. Еще в первых исследованиях по изучению распространенности НВ_s-антигемии были установлены существенные отличия характеристики иммунного ответа у представителей разных рас. В странах Центральной Африки, Юго-Восточной Азии, Океании преобладали лица слабореагирующего типа, что и определило широчайшую распространенность в этих регионах НВ_s-антигемии (например, в Нигерии до 35 %). Вместе с тем удельный вес клинически манифестных острых форм гепатита В в этих эндемичных районах был низким. С другой стороны, в странах Европы и Северной Америки частота выявления НВ_sAg среди здорового населения была в десятки раз меньше, а регистрируемая заболеваемость гепатитом В, наоборот, больше. Это свидетельствовало о преобладании лиц с адекватной (нормальной) силой иммунного ответа.

При сопоставлении частоты латентных и манифестных форм гепатита В в разных регионах, наряду

с иммуногенетическими факторами, приходится учитывать разное соотношение естественных и искусственных механизмов передачи, в определенной мере сказывающееся на характеристике инфекционного процесса [Жданов В. М., Львов Д. К., 1984]. Однако расовые различия в частоте выявления HB_sAg подтверждаются в условиях одной и той же географической зоны. Так, по данным Института переливания крови МЗ Узбекской ССР, в Ташкенте у доноров русской национальности HB_sAg был обнаружен в 1,4 % случаев, а среди корейцев — у 4 % [Хорват Г. Н. и др., 1983].

Другим доказательством роли иммуногенетических факторов являются различия в реакции на вирус гепатита В мужчин и женщин. Среди представителей сильного пола чаще регистрируется слабый иммунный ответ, а среди представителей слабого пола, наоборот, — сильный. Латентная персистирующая HB_s -антигенемия, свидетельствующая о слабом типе реагирования среди мужчин, особенно в возрасте 20—40 лет, наблюдается в 3—6 раз чаще, чем среди женщин. Так, в наших наблюдениях, основанных на результатах скрининга 2500 доноров методом ВИЭФ, эти показатели составили соответственно 1,5 и 0,3 % (см. табл. 15). Было показано, что и титр HB_sAg у мужчин, как правило, значительно выше, чем у женщин. С другой стороны, формы гепатита В, присущие сильному типу реагирования, такие как фульминантный гепатит и хронический активный гепатит, наоборот, регистрируются чаще среди женщин (см. гл. V, VI).

Существенной особенностью патогенеза гепатита В является зависимость инфекционного процесса от сопутствующих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, при которых избирательно поражается печень. Важная роль таких кофакторов в патогенезе гепатита В стала особенно очевидной в самые последние годы после открытия дельта-вируса [Rizzetto M., 1981]. Этот вирус первично был обнаружен в печеночных клетках больных хроническим гепатитом В. Поначалу его расценили как еще один антиген HBV , что и получило отражение в наименовании «дельта-антиген». Однако оказалось, что это самостоятельный вирус, в нуклеокапсиде которого содержится не ДНК, а РНК. Однако дельта-вирус встречается только в качестве спутника HBV поскольку является дефектным вирусом, не имеет собственной оболочки, не способен к самостоя-

тельной репликации. Соответственно, дельта-инфекция или, как ее стали называть, гепатит D [Thomas H. С., 1985], регистрируется исключительно при НВ_sAg-положительных формах гепатита В, клинически манифестных и латентных, особенно хронического течения. С наибольшей частотой маркеры дельта-инфекции обнаруживаются при высокой концентрации НВ_sAg, в частности у НВ_e-положительных больных, которым производились повторные гемотрансфузии и гемодиализ. Одновременное развитие дельта-инфекции существенно отягощает течение гепатита В. Роль сопутствующей дельта-инфекции доказана в формировании быстро прогрессирующих хронических форм гепатита (гл. V), а также фульминантного течения болезни (гл. VI). Значение дельта-инфекции в патогенезе гепатита В наиболее полно изучено в эндемичных регионах. Однако и в зонах с низкой заболеваемостью, например в США, антитела к дельта-вирусу обнаруживаются у 35 % больных гепатитом В [Maynard J. E., 1983]. Согласно результатам предварительных исследований, дельта-инфекция достаточно часто встречается и в СССР [Голосова Т. В., 1984].

Имеются данные о том, что присоединение гепатита А также может провоцировать резкое утяжеление течения гепатита В, вплоть до развития фульминантной формы с летальным исходом (см. гл. VI). Отмечено более тяжелое течение гепатита В у детей, ранее перенесших гепатит А [Махмудов О. С. и др., 1984]. Повидимому, аналогичное влияние на течение гепатита В, наряду с дельта-инфекцией и гепатитом А, могут оказывать также другие вирусные инфекции, возбудителям которых присущ гепатотропизм (инфекционный мононуклеоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция и др.).

Наиболее важное практическое значение имеет сочетание гепатита В с алкогольными гепатопатиями. Уже давно обращалось внимание на более тяжелое течение и худшие исходы острых вирусных гепатитов у алкоголиков, в частности развитие у них хронического процесса. В последние годы при отдельной диагностике гепатита В это было четко подтверждено в исследованиях А. Ф. Блюгера, О. А. Дунаевского, а также в наблюдениях нашей клиники (см. гл. IV и V).

Протективный иммунитет, развивающийся при гепатите В по окончании инфекционного процесса, большей

частью достаточно прочен. Подозрение на реинфекцию при дальнейшем наблюдении, как правило, не подтверждается и оказывается обострением хронической формы болезни или вирусным гепатитом иной этиологии — тила А, ни А, ни В.

Гепатиты ни А, ни В. Сведений относительно особенностей патогенеза данной группы гепатитов в литературе пока нет в связи с отсутствием специфических маркеров для их выделения. Можно лишь предполагать известную близость факторов патогенеза, с одной стороны, гепатита ни А, ни В с фекально-оральным механизмом заражения и гепатита А, а с другой — гепатита ни А, ни В с парентеральной передачей и гепатита В.

Глава III

КЛАССИФИКАЦИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ФОРМ

Несмотря на очевидную значимость, до настоящего времени нет общепринятой клинической классификации вирусных гепатитов. Вместе с тем разноречивость классификационных формулировок диагноза дезориентирует практических врачей. Совершенно очевидно, что только на основе единой классификации можно оценить клинические аспекты заболеваемости вирусными гепатитами, учесть их сравнительную тяжесть и исходы. Сокращенные, как образно обозначил А. Ф. Билибин, «мини-диагнозы», без указания формы и тяжести болезни, особенностей течения не содержат той информации, которая может служить руководством к действию и определять тактику врача, в частности необходимый объем терапевтической помощи.

В Горьковском гепатологическом центре уже много лет принята классификация вирусных гепатитов, отвечающая, полагаем, целям и задачам клинической практики (схема 1). В ней учитываются этиология гепатитов и манифестность инфекционного процесса, выделяется преобладающий патологический механизм, оцениваются тяжесть и продолжительность течения. Учет этих параметров оценки в своей совокупности обеспечивает необходимую полноту формулировки диагноза. Данная клиническая классификация может быть использована для всей группы известных вирусных гепатитов. Классификация гепатитов включает все возможные варианты

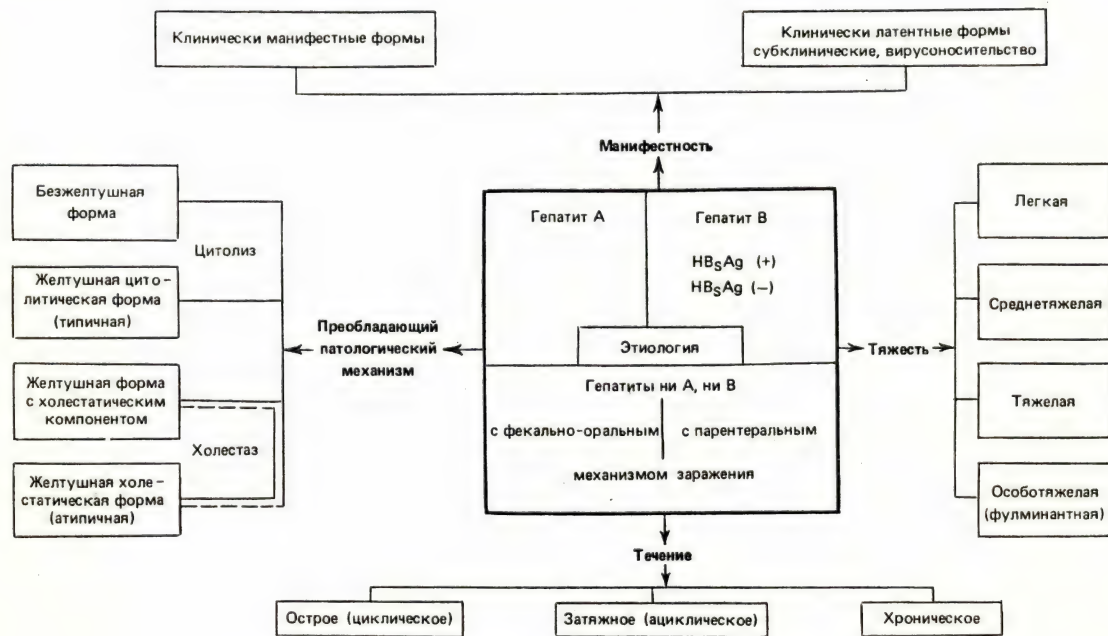


Схема 1. Классификация вирусных гепатитов (критерии и формы)

течения инфекционного процесса — острые, хронические, фулминантные. В настоящей главе приведен анализ клинических вариантов острых форм гепатита. Течение восстановительного периода при них потребовало отдельного рассмотрения (гл. IV). Характеристика хронических и фулминантной форм обсуждена в гл. V и VI.

Т а б л и ц а 1

Критерии разграничения манифестных и латентных форм вирусных гепатитов

Формы	Клинические отклонения	Параклинические признаки
Манифестные Субклинические Вирусоносительство	Регистрируются Отсутствуют Отсутствуют	Регистрируются Регистрируются Отсутствуют

Этиология гепатитов. Современные требования к классификации вирусных гепатитов предусматривают прежде всего постановку нозологического диагноза, разграничение гепатита А, гепатита В и гепатитов ни А, ни В. Принятый в клинической практике прежних лет суммарный диагноз вирусного гепатита без уточнения его этиологии не определяет тактику врача, не содержит информации, необходимой для прогнозирования течения и исходов болезни, выбора предупредительных мер. В. М. Жданов и Е. А. Пакторис (1979) справедливо подчеркивают, что «говорить о вирусных гепатитах, не дифференцируя их на инфекционный (гепатит А) и сывороточный (гепатит В), все равно, что говорить о тифах, не выделяя брюшного и сыпного». Поэтому подчеркнем неправомочность все еще иногда встречающегося в клинической практике диагноза недифференцированного вирусного гепатита. Критерии разграничения этиологических типов гепатита приведены в гл. VII.

Манифестность инфекционного процесса. Как показано на схеме, в зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений болезни выделяют *манифестные* и *латентные формы* вирусных гепатитов. Последние, в свою очередь, подразделяются на *субклинические* и *вирусоносительство*. Основные критерии разграничения приведены в табл. 1.

Манифестные формы. Диагностируются на основании выявления у больных любых симптомов, субъективных или объективных, независимо от степени их

выраженности. Выделение промежуточной, как ее нередко называют стертой, формы вирусного гепатита необоснованно, поскольку характеризует лишь количественные различия. Формулировка диагноза манифестных форм уточняется с учетом всех других предусмотренных классификацией критериев (преобладающий патологический механизм, тяжесть, длительность течения).

Субклинические формы. Устанавливаются при полном отсутствии клинических проявлений болезни. Основанием для диагноза служит выявление специфических маркеров HAV (HBV) в сочетании с повышенным содержанием печеночноспецифических или индикаторных ферментов, характерными патоморфологическими изменениями в печени. В зависимости от продолжительности и характера регистрируемых отклонений разграничивают острую и хроническую субклиническую форму гепатита. При гепатите А регистрируется исключительно острая субклиническая форма, при гепатите В — в основном хроническая. По существу, это субклинические варианты хронического гепатита В.

Вирусоносительство. Устанавливается путем выявления HAV (HBV) при отсутствии не только клинических, но и иных — биохимических, морфологических, иммунологических — признаков развития инфекционного процесса. Истинное, так называемое здоровое, вирусоносительство всегда непродолжительно, транзиторно. Таков, в частности, характер носительства вируса гепатита А [Балаян М. С., 1983]. Несравненно более сложная ситуация сложилась в отношении оценки носительства вируса гепатита В. В эпидемиологической и клинической практике о вирусоносительстве принято судить по данным индикации HB_sAg. Вместе с тем, как справедливо подчеркивает В. М. Жданов (1984), при гепатите В антигеноносительство не обязательно соответствует вирусоносительству (см. гл. V). Кроме того при положительных результатах индикации HB_sAg носителями называют больных гепатитом В с нерезко выраженными проявлениями болезни или действительно практически здоровых лиц, у которых, однако, регистрируются несомненные параклинические признаки патологического процесса — морфологические изменения в биоптатах печени, гиперферментемия, иммунологические сдвиги. Такое расширенное толкование «носительства» служит причиной врачебных ошибок. Это прежде всего

относится к лицам, у которых HB_sAg обнаруживается годами, нередко пожизненно. В материалах ленинградских авторов показано, что из 267 хронических носителей HB_sAg у 56,2 % выявлены признаки хронического персистирующего и у 31,4 % хронического активного гепатита В [Подлевский А. Ф. и др., 1982; Мукомолов С. Л. и др., 1984]. У так называемых носителей HB_sAg , как и у больных хроническим гепатитом В, в крови часто обнаруживаются анти- HB_c , что дополнительно подтверждает их единую природу [Vyas G. A. et al., 1978]. Поэтому термин «хроническое носительство HB_sAg » следует принимать весьма условно, понимая под ним лишь персистирование HB_sAg , соответствующее бессимптомной или манифестной форме того или иного варианта хронического гепатита В. Лица с длительно персистирующей HB_s -антигемией подлежат комплексному клинико-лабораторному и, по возможности, морфологическому исследованию в целях уточнения формулировки диагноза и оценки прогноза (см. гл. VII).

Преобладающий патологический механизм. Определяет развитие желтушной или безжелтушной формы вирусных гепатитов. Природа желтухи при вирусных гепатитах неоднородна, она обусловлена цитолизом гепатоцитов либо наслоением механизмов холестаза. Уточнение преобладающего патологического механизма весьма важно для обоснования плана лечения больного, выбора наиболее рациональных терапевтических средств.

Цитолиз гепатоцитов. Наиболее универсальный патологический механизм, закономерно развивающийся при всех типах гепатита. Сущность процессов, лежащих в его основе, описана в гл. II, а характеристика клинических проявлений цитолитического синдрома приведена при оценке тяжести течения гепатита. В настоящем разделе подчеркнем лишь, что в зависимости от степени выраженности цитолиз гепатоцитов может протекать с желтухой и без желтухи, что и отражено на схеме.

Холестаз. Понятие прежде всего функциональное, характеризующее нарушение оттока желчи. Соответственно, в печени и крови накапливаются не только желчные пигменты, как это имеет место при желтухах цитолитического генеза, но и все другие компоненты желчи — желчные кислоты, холестерин, экскреторные ферменты и др. Холестаз может иметь самое различное

происхождение. В зависимости от локализации первопричины дифференцируют внутри- и внепеченочный холестаз. Внепеченочный холестаз обусловлен обтурацией внепеченочных желчных путей. Более сложен и вариабелен патогенез внутripеченочного холестаза, лежащего в основе холестатических гепатитов и первичного билиарного цирроза печени. Их даже выделяют в самостоятельную так называемую билиарную болезнь печени [Подымова С. Д., 1984].

При вирусных гепатитах, главным образом при гепатите В, холестаз возникает в результате нарушения секреторной функции печеночных клеток (гепатоцитарный холестаз), причем всегда в сочетании с цитолизом. Присоединение признаков холестаза меняет картину болезни и всегда заслуживает внимания. Поэтому возникает необходимость в разграничении особенностей характера желтухи. Чаще встречается (85—90%) цитолитическая желтушная форма, которая рассматривается как типичная. Редко (0,5—1%) регистрируется холестатическая желтушная форма, которая классифицируется как атипичная. Критерием разграничения служит преобладание цитолитического или холестатического синдрома. Промежуточной является цитолитическая желтушная форма с холестатическим компонентом (10—15%).

Желтушная цитолитическая (типичная) форма. Протекает с выраженными клиническими проявлениями цитолитического синдрома — неврологических (см. табл. 2) и диспепсическими расстройствами (плохой аппетит, иногда полный отказ от пищи, поташнивание, тошнота, рвота, дисфункция кишечника). Наиболее объективным биохимическим маркером цитолитического процесса являются энзимные тесты. Сочетание желтухи с цитолитическим синдромом подтверждает ее печеночноклеточный характер, что имеет важное дифференциально-диагностическое значение (см. гл. VIII).

На примере типичной желтушной формы особенно хорошо прослеживается цикличность течения вирусных гепатитов, четко разграничиваются 3 периода: преджелтушный, желтушный и восстановительный. Критериями их разделения служат сначала появление, а затем исчезновение желтухи по данным визуальной оценки. Пороговый уровень гипербилирубинемии, при котором появляется желтушное окрашивание покровов, составляет 30—35 мкмоль/л. Контроль за показателями

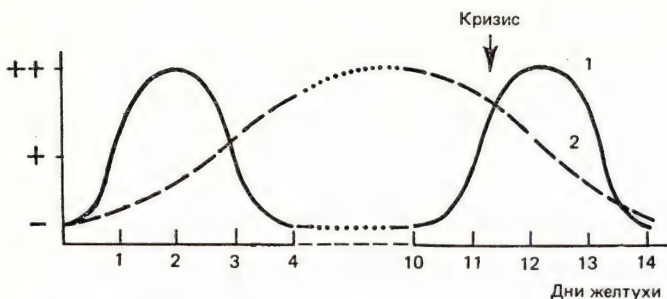


Рис. 2. Динамика выделения уробилина и билирубина с мочой в разные фазы желтушного периода вирусного гепатита.

1 — уробилин; 2 — билирубин.

обмена билирубина позволяет более полно оценить течение желтухи. Сначала гипербилирубинемия прогрессивно нарастает, преимущественно за счет связанной фракции. Билирубиновый показатель достигает 65—75%. При гепатите А фаза нарастания желтухи короткая, большей частью не более 3—4 дней, при гепатите В, как правило, продолжительная — до 2—3 нед. По достижении пика, чаще сразу, реже — спустя несколько дней, уровень гипербилирубинемии начинает снижаться. К моменту исчезновения желтухи общее содержание билирубина в крови падает до нормального или близкого к нему уровня (20—25 мкмоль/л), уменьшается доля связанной фракции, билирубин перестает обнаруживаться в моче. Появляется сначала «пестрый», а затем стабильно окрашенный кал с положительной реакцией на стеркобилин. Прекращение ахолии подтверждается и возобновлением уробилинурии. Подобная динамика сдвигов с двумя пиками уробилинурии, разграничиваемыми длительной одноволновой билирубинурией, наиболее полно регистрируется при гепатите В, протекающем с интенсивной и более продолжительной желтухой (рис. 2) и менее очерчена при гепатите А в связи со слабой ее выраженностью.

Восстановление желчеотделения знаменует перелом в течении гепатита, соответствующий в клинике инфекционных болезней понятию кризиса. Наступление кризиса характеризуется не только уменьшением желтухи, обычно несколько запаздывающим сравнительно с нормализацией окраски кала и посветлением мочи, но прежде всего — улучшением общего состояния больных. Быстро уменьшаются признаки интоксикации,

улучшаются самочувствие, настроение, нормализуется сон, появляется аппетит, исчезают желудочный дискомфорт, чувство тяжести в правом подреберье, очищается язык, увеличивается диурез. Это соответствует уменьшению цитолитического процесса. Отметим, что сравнительно с быстрым снижением уровня билирубина в крови динамика гиперферментемии практически всегда запаздывает. В меньшей степени наступление кризиса сказывается на характеристике гепатоспленомегалии. Собственно увеличение селезенки обычно перестает регистрироваться в еще более раннем периоде. Вместе с тем уменьшение размеров печени происходит в более растянутые сроки уже после наступления кризиса.

Общая продолжительность желтушного периода при типичной желтушной форме гепатита А не превышает 5—7 дней, а при гепатите В варьирует в широких пределах в зависимости от тяжести и цикличности течения.

Желтушная холестатическая (атипичная) форма. Характеризуется выраженным преобладанием холестатического синдрома. Желтуха длительная, интенсивная, со стабильной ахалией и холурией.

При этом самочувствие больных остается относительно удовлетворительным. Проявления интоксикации выражены незначительно. Упорный мучительный зуд кожи становится ведущей, иногда единственной, жалобой больных. Зуд кожи объективизируется следами множественных расчесов на теле. Для холестатической формы, в отличие от типичной желтушной, характерны субфебрилитет и увеличение СОЭ. Гепатомегалия чаще умеренная. Биохимические сдвиги отличаются высокой гипербилирубинемией с особенно значительным повышением билирубинового показателя. С другой стороны, степень повышения АлАТ и АсАТ относительно меньшая (не более чем в 2—4 раза выше нормы). Такое соотношение обозначают как билирубин-трансаминазную диссоциацию. Она подтверждает преобладание гепатоцитарного холестаза над относительно меньшей выраженностью цитолиза. Для холестатической формы характерно увеличение содержания в крови всех компонентов желчи — желчных кислот, фосфолипидов, β -липопротеидов, холестерина, экскреторных ферментов. Первостепенное диагностическое значение, в частности, приобретает установление высокой гиперфосфатаземии — уровень ЩФ в 2—3 раза выше, чем при типичной желтушной форме. Согласно материалам Латвийского

гепатологического центра (1984), средняя величина ЩФ составляет при холестатической форме гепатита В 1,5 мкмоль/(с·л) (417,8 нмоль/(с·л)), а при типичной — 2,2 мкмоль/(с·л) (611,6 нмоль/(с·л)). Холестатическая форма практически всегда приобретает затяжное, а нередко и хроническое течение (см. гл. IV, V).

Желтушная форма с холестатическим компонентом. Ее отличие от типичной цитолитической желтушной формы не столь очевидно. При данной форме более постоянны жалобы на зуд кожи, желтуха интенсивная, кризис наступает позже. Длительность желтушного периода составляет 3—4 нед, что определяет увеличение общей продолжительности болезни. Желтухе соответствует высокий уровень гипербилирубинемии с повышенным содержанием билирубинглюкуронидов. С другой стороны, интенсивность гипертрансаминаземии относительно меньшая. Характерно отчетливое повышение уровня ЩФ.

Безжелтушная форма. При целенаправленном обследовании детских коллективов в эпидемических очагах гепатита А установлено, что безжелтушная форма встречается в 3—5 раз чаще, чем желтушная. Вместе с тем в клинической практике безжелтушная форма в большинстве случаев остается нераспознанной. Среди госпитализированных больных гепатитом А ее удельный вес составляет всего лишь 1—2%. Такое несоответствие свидетельствует не только об особых трудностях диагностики безжелтушных форм вирусных гепатитов, но, в не меньшей степени, об отсутствии нацеленности широких масс врачей на их распознавание. Вместе с тем остающиеся в коллективах больные с безжелтушной формой гепатита А являются одним из важнейших источников поддержания высокого уровня заболеваемости (см. гл. I).

Распознавание безжелтушной формы гепатита требует прежде всего уточнения критериев ее установления. К сожалению, по этому вопросу в литературе, в том числе последних лет, приводятся самые различные указания. К безжелтушной форме относят и так называемые маложелтушные стертые формы [Маджидов В. М., Шакунова И. Н., 1980]. Это дезориентирует практических врачей, неизбежно нацеливая их лишь на выявление микросимптомов желтухи. Само наименование данной формы определяет полное отсутствие клинических

признаков желтухи, а равно и сопутствующих холурии и ахолии. Наличие у больных подобных отклонений, даже слабо выраженных, подтверждает развитие желтушной формы. Как свидетельствует наш опыт, именно клинические критерии должны быть положены в основу разграничения желтушной и безжелтушной форм вирусных гепатитов. Требование обязательного использования для диагностики безжелтушной формы исследования содержания билирубина в крови или других пигментных тестов существенно ограничивает ее распознавание на догоспитальном этапе. Безжелтушная форма в основном регистрируется в детских и семейных очагах гепатита А. Однако не вызывает сомнений возможность развития безжелтушных форм и при гепатитах В, ни А, ни В. Нам, в частности, пришлось недавно наблюдать безжелтушную форму болезни во время вспышки гепатита ни А, ни В, среди доноров.

Клинические проявления безжелтушной формы гепатита близки преджелтушной фазе болезни. Характерно начало по типу острой инфекции с повышением температуры до субфебрильного, реже более высокого, уровня, познабливанием, болями в мышцах, нередко катаральными явлениями. Больные отмечают слабость, вялость, головные боли, нарушение сна. Дети начинают капризничать. Как и в преджелтушном периоде, с первых дней болезни ухудшается аппетит, появляется чувство горечи во рту, неприятные ощущения, иногда боли в подложечной области, тошнота, рвота. Иногда наблюдается дисфункция кишечника — задержка или, наоборот, послабление стула. Все симптомы большей частью выражены нерезко, что, собственно, и определяет позднюю обращаемость к врачу. Начальный период продолжается 3—5 дней, после чего самочувствие улучшается, нормализуется температура. Более стабильны диспепсические расстройства.

Объективные данные сравнительно скудные. Они ограничиваются в основном увеличением печени, у $1/3$ больных регистрируется и увеличение селезенки. Печень мягкой консистенции, чувствительная при пальпации. Увеличение селезенки устанавливается по данным перкуссии, реже — пальпации. Общая продолжительность болезни большей частью не превышает 2—3 нед.

Лабораторные критерии диагностики безжелтушной формы вирусных гепатитов те же, что и желтушной. Это относится к индикации специфических маркеров и ис-

пользованию энзимных тестов. Определенное значение в распознавании безжелтушных форм гепатита А имеет тимоловая проба.

Тяжесть гепатита. В клинической практике до настоящего времени нет единых подходов к оценке тяжести вирусных гепатитов. Этим определяется широкий диапазон данных о частоте тяжелых форм гепатитов А и В, публикуемых в литературе. Так, по данным Латвийского гепатологического центра, удельный вес тяжелых форм гепатита В составил 30,9%. Согласно материалам Института вирусологии АМН СССР, таких больных было всего лишь 5%. По отчетам отдельных Московских детских инфекционных клиник из общего числа больных гепатитом, находившихся на лечении, с тяжелым течением было 7,5—13,2% [Кузьмичева А. Т., Шарлай И. В., 1973] и 2,5% [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1980].

Некоторые авторы при оценке тяжести вирусных гепатитов рекомендуют ориентироваться на степень выраженности практически всех клинических симптомов и лабораторных сдвигов, характерных для данных больных. Предлагается учитывать степень увеличения размеров печени и селезенки, интенсивность желтухи и уровень гипербилирубинемии, степень гиперферментемии, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, характеристику и длительность преджелтушного периода и даже продолжительность инкубации. С такими рекомендациями нельзя согласиться. Не вызывает сомнений, что у больных со среднетяжелой и, тем более, тяжелой формой гепатита клиническая картина болезни во всех ее проявлениях более очерчена сравнительно с легкими вариантами. Однако это выявляется только при ретроспективном анализе сводных материалов гепатитных отделений. Степень выраженности перечисленных признаков настолько вариабельна, что непосредственно у постели больного ни один из них сам по себе и даже в совокупности с другими не позволяет объективно оценить степень тяжести гепатита.

Характеристика преджелтушного периода ни в какой мере не предопределяет тяжесть желтушной фазы гепатита. Так, известно, что гепатит А в первые дни болезни развивается острее, чем гепатит В, и имеет более ярко выраженные клинические проявления инфекционного процесса. Вместе с тем в дальнейшем гепатит В протекает несравненно тяжелее гепатита А. Относительно прогностического значения продолжительности преджел-

тушного периода, преимущественной тяжести гепатита А и гепатита В при длительной или короткой продrome публикуются диаметрально противоположные мнения.

Еще меньше оснований имеют рекомендации оценивать тяжесть вирусных гепатитов по длительности желтушного периода, срокам ликвидации гиперферментемии, общей продолжительности болезни. Эти показатели зависят далеко не только от тяжести гепатита, а являются результирующими многих факторов. Кроме того, длительность желтухи, гипербилирубинемии, гиперферментемии, общую продолжительность болезни можно учесть только в фазу реконвалесценции, уже по окончании курса лечения. Вместе с тем оценка тяжести вирусных гепатитов важна прежде всего не для ретроспективной статистики, а для проспективного обоснования и последующей коррекции плана терапевтических мероприятий. Поэтому вполне справедливо указание В. С. Матковского (1982) о необходимости предварительной оценки тяжести гепатита уже на догоспитальном этапе.

В нашей клинике был специально проведен анализ сравнительной информативности различных клинических и лабораторных показателей в оценке тяжести гепатитов А и В [Соринсон С. Н. и др., 1976]. При учете клинических данных основное внимание уделяется детальной оценке синдрома общей интоксикации и геморрагического синдрома, а также признакам, которые, не являясь критериями оценки тяжести гепатита, относятся к категории отягощающих факторов. Определены наиболее информативные тесты из числа лабораторных методов исследования.

Синдром общей интоксикации. Понятие интоксикации — сугубо клиническое. Оно соответствует клиническим проявлениям реакции организма на накопление токсинов. В отличие, например, от желтухи, интенсивность которой в значительной мере соответствует уровню гипербилирубинемии, степень выраженности токсикоза можно оценить только клинически. Лабораторные и инструментальные методы исследования позволяют лишь дополнить клиническую оценку. В инфекционной клинике учет синдрома интоксикации традиционно служит важнейшим критерием характеристики состояния больных и тяжести течения болезни.

Поскольку к токсинам любой природы особенно чувствительна нервная ткань, являющаяся наиболее

уязвимой и легко ранимой, синдром интоксикации преимущественно складывается из различных нарушений нервно-психического статуса больных. Еще С. П. Боткин справедливо подчеркнул закономерное развитие нарушений нервно-психического статуса при тяжелых формах патологии печени. Вместе с тем до настоящего времени данному вопросу не уделено должного внимания.

Т а б л и ц а 2

Сравнительная частота признаков интоксикации при разной тяжести вирусного гепатита (%)

Признаки	Формы болезни		
	Легкая	Средней тяжести	Тяжелая
Общая слабость	87,0	100,0	100,0
Повышенная утомляемость, вялость, апатия	38,0	90,0	100,0
Понижение аппетита (анорексия)	81,0 (—)	98,4 (6,6)	23,5 (76,5)
Поташнивание	40,5	45,6	—
Тошнота	—	31,1	82,3
Рвота однократная	—	23,3	17,7
Рвота повторная	—	—	82,3
Головные боли	24,6	43,3	88,8
Нарушение сна, инверсия сна	4,5	30,0	100,0
Адинамия	—	8,9	61,7
Лабильность настроения, раздражительность, плаксивость	—	5,4	26,4
Угнетенное состояние	—	—	18,0
«Мушки» перед глазами, головокружение, потливость	—	—	21,6

При традиционном обследовании больных вирусными гепатитами оценку нервно-психического статуса большей частью опускают.

В целях учета синдрома интоксикации, развивающегося при гепатите, в нашей клинике был принят вклад в историю болезни с перечнем различных нарушений нервно-психического статуса, в котором ежедневно фиксировались имеющиеся у больного отклонения и их динамика. Проведенный таким образом анализ частоты разных симптомов позволил оценить их сравнительное значение в оценке тяжести гепатита и отобрать наиболее информативные признаки (табл. 2) [Бодрова Г. В., 1976].

Геморрагический синдром. Проведенные в нашей клинике наблюдения подтвердили прямую

зависимость частоты геморрагического синдрома и его характера от тяжести гепатита. При фулминантной форме болезни геморрагический синдром развивался у всех без исключения больных, при тяжелой — у подавляющего большинства (78%). В то же время при легкой форме гепатита геморрагии вообще не наблюдались, а при среднетяжелой выявились у немногих больных (15,7%).

Т а б л и ц а 3

Сравнительная частота признаков геморрагического синдрома при разной тяжести гепатита (количество больных)

Признаки	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма
Геморрагии на коже	6	20
Геморрагии на конъюнктиве	2	5
Кровоточивость десен	6	7
Носовые кровотечения	5	8
Микрогематурия	2	3
Маточные кровотечения	1	2
Кишечные кровотечения	—	1
Сочетание разных проявлений	3	23

При нефулминантных формах наблюдались мелкие единичные кровоизлияния в кожу и конъюнктивы, кровоточивость десен, необильные носовые, маточные кровотечения, микрогематурия. Их выявление требует расспроса больных и детального осмотра кожи и слизистых оболочек, исследования мочи. У одного больного отмечены признаки диапедезного кишечного кровотечения. При этом первично была зарегистрирована неожиданно положительная реакция на стеркобилин при сохранении ахолического кала, только в последующие дни выявилась микропримесь крови. Характеристика геморрагического синдрома у больных гепатитом В варьировала в зависимости от тяжести болезни (табл. 3). При среднетяжелой форме кровоизлияния носили более ограниченный характер и были, как правило, мономорфными. При поступлении больных в клинику геморрагии большей частью отсутствовали и появлялись только в последующие дни. При тяжелом гепатите геморрагии были выражены резче, у половины больных носили множественный и полиморфный характер, выявлялись уже при первичном осмотре. Эти различия определяют значение геморрагического синдрома в оценке тяжести гепатита. Клинические критерии контроля могут быть дополнены

исследованием показателей свертывающей системы крови, причем в наблюдениях нашего гепатологического центра показана преимущественная информативность в предгеморрагическом и начинающемся геморрагическом периоде контроля не столько за плазменными факторами, сколько за тромбоцитарным звеном гемостаза [Козулин В. Е., 1983].

Рутинные биохимические исследования. В более ранний период при оценке тяжести гепатита значение придавали практически всем энзимным, пигментным и белковым тестам, принятым в диагностике болезни Боткина. Указания о возможности использования диагностических тестов в качестве критериев оценки тяжести вирусных гепатитов встречаются и в литературе последних лет.

По традиции прежних лет, рекомендуется уровень гипербилирубинемии до 86 мкмоль/л рассматривать как критерий установления легких, до 171 мкмоль/л — среднетяжелых и более высокие показатели — тяжелых форм гепатита. Многолетние материалы нашей клиники, основанные на результатах комплексного изучения показателей обмена билирубина у 700 больных, свидетельствуют о том, что эти критерии весьма условны. У многих больных уровень гипербилирубинемии не характеризовал тяжесть гепатита. Несоответствие было особенно очевидным при желтушных формах болезни, протекающих с холестатическим компонентом. Установление тяжести болезни по уровню гипербилирубинемии непозволительно упрощает сложную и многогранную проблему прогноза при вирусных гепатитах.

В наших исследованиях была показана малая прогностическая информативность энзимных тестов. У 585 больных гепатитами А и В разной тяжести изучался широкий комплекс сывороточных ферментов (АлАТ, АсАТ, Ф1ФА, урокиназа). Достоверных различий в результатах обследования больных с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами гепатита не установлено.

Недостаточно надежны рекомендации оценки тяжести гепатита по данным белковых проб, в частности результатам определения сулемового титра. Значительное его снижение (меньше 1,5 мл) соответствует выраженной диспротеинемии и, в известной мере, косвенно подтверждает тяжесть болезни. Однако при первичном обследовании больных столь значительные сдвиги фик-

сируются редко, а менее выраженные недостаточно показательны.

Дополнительные биохимические исследования. Малая диагностическая значимость рутинных диагностических тестов определила поиск дополнительных методов исследования, более информативных для оценки тяжести вирусных гепатитов, прежде всего гепатита В. Согласно нашим материалам, наибольший интерес в этом отношении может представить контроль за показателями свертывающей системы крови, особенно прокагулянтами, и аминокислотным спектром крови.

Прокагулянты. Нарушение системы гемостаза рассматривается как одно из важных патогенетических звеньев печеночной недостаточности. Сдвиги практически всех показателей свертывания крови в большей или меньшей степени коррелируют с тяжестью течения гепатита. Высокоинформативен контроль за уровнем прокагулянтов — протромбина (фактор II), проакцелерина (фактор V) и проконвертина (фактор VII). На рис. 3 (данные И. Н. Ждаковой) обобщены результаты определения протромбина, проакцелерина и проконвертина у 416 больных гепатитом В, в том числе 113 с легкой, 219 — среднетяжелой и 84 с тяжелой формой. Как видно из приведенных графиков, особенно четко разграничиваются показатели, полученные у больных с тяжелой и легкой формой болезни. Наиболее информативными для оценки тяжести гепатита были показатели содержания проконвертина.

Аминокислотный спектр крови. В работе нашей сотрудницы Е. М. Ворониной (1976) было показано, что при легкой форме гепатитов А и В содержание аминокислот в сыворотке крови, как правило, находится в пределах нормальных колебаний. Не установлено закономерных сдвигов и при среднетяжелой форме болезни. С другой стороны, в группе тяжелых больных отмечено достоверное повышение содержания тирозина, аланина, пролина и снижение лизина, аргинина, глутаминовой кислоты ($p < 0,05$).

Высокоинформативна суммарная оценка изменений аминокислотного спектра, рассчитываемая по соотношению аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) и ароматических (тирозин, фенилаланин). В норме он равен 1,28. По данным выполненной под нашим руководством работы А. О. Орзикулова

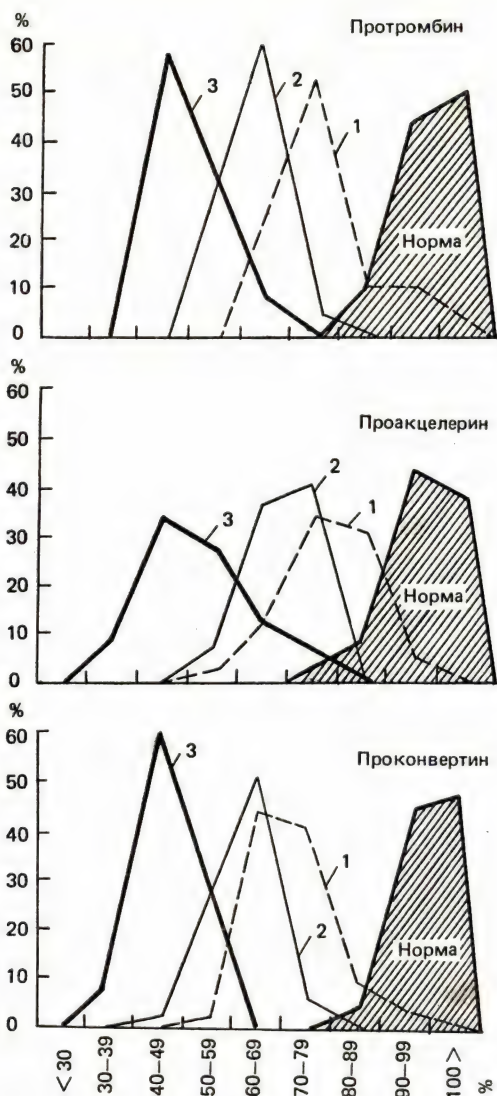


Рис. 3. Кривые распределения содержания прокоагулянтов в крови в зависимости от тяжести течения гепатита.

1 — легкие, 2 — среднетяжелые, 3 — тяжелые формы болезни. По оси ординат — число больных; по оси абсцисс — количество прокоагулянтов.

(1983), этот коэффициент при тяжелой форме гепатита В снижен в 2 раза (0,6), при среднетяжелой составляет в среднем 0,79 и только у больных с легкой формой болезни близок к норме (1,16).

При оценке аминокислотурии важен динамический контроль за выведением ароматических аминокислот (тирозин, фенилаланин). Их экскреция при легкой форме гепатита В составляет в среднем $0,140 \pm 0,020$ ммоль, среднетяжелой — $0,251 \pm 0,025$ ммоль, при тяжелой — $0,276 \pm 0,029$ ммоль в сутки.

Т а б л и ц а 4

Соотношение частоты легких, среднетяжелых и тяжелых форм гепатита В при разных результатах индикации HB_sAg и HB_eAg (в %)

Группы больных	Легкая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма
HB_sAg -негативные	38,1	58,3	3,6
HB_sAg -позитивные	31,7	62,0	6,3
HB_sAg -в высокой концентрации	27,0	65,8	7,2
HB_sAg -в низкой концентрации	35,9	60,0	4,1
HB_eAg -негативные	30,6	64,4	5,7
HB_eAg -позитивные	21,6	68,5	9,9

С п е ц и ф и ч е с к и е м а р к е р ы. Обнаружение HB_sAg , конечно, не может рассматриваться как критерий тяжести гепатита В. Однако детальный анализ антигенемии, концентрации HB_sAg в крови, сроков наступления сероконверсии дает информацию, имеющую не только диагностическое, но и прогностическое значение. Соответствующие материалы наших сотрудников О. В. Корочкиной и Н. Е. Волского приведены в табл. 4.

Как видно из таблицы, при положительных результатах индикации HB_sAg тяжелая форма болезни встречается чаще, а легкая, наоборот, реже, чем в HB_sAg -негативной группе больных. Причем, как было показано, при некомагенных формах тяжесть гепатита В находится в прямой зависимости от концентрации HB_sAg . Об этом свидетельствует преимущественная частота тяжелых форм в группе больных, у которых HB_sAg был обнаружен методом ВИЭФ, улавливающим только высокие концентрации антигена. Дополнительным подтверждением является преимущественная тяжесть тече-

ния НВ_e-позитивного гепатита, всегда соответствующего высокой концентрации НВ_sAg. Приведенные данные, полагаем, заслуживают определенного внимания не только для решения задачи прогноза, но и с позиций общего понимания инфекционного процесса при гепатите В, его зависимости от массивности инфекта. Это общая закономерность, хорошо известная при самых различных инфекциях, получает, по крайней мере, косвенное подтверждение при гепатите В. Исключение составляют лишь больные фулминантным и хроническим активным гепатитом (см. гл. V, VI). При возможности использования высокочувствительных методов индикации высокоинформативен для оценки тяжести гепатита В сочетанный динамический контроль за НВ_sAg и анти-НВ_s [Кетиладзе Е. С. и др., 1980; Трепо С. G. et al., 1976]. Критерием тяжести служит раннее исчезновение из крови свободного НВ_sAg с быстрым появлением уже в острую фазу болезни «ранних» анти-НВ_s-класса IgM. Из других специфических маркеров HBV критерием оценки тяжести болезни могут явиться низкие титры анти-НВ_e-IgM. Если при легкой и средне-тяжелой формах гепатита В анти-НВ_e класса IgM регистрируется в разведении 1 : 2000, то у тяжелых больных средний титр составляет всего 1 : 500.

Н е с п е ц и ф и ч е с к и е и м м у н о л о г и ч е с к и е п о к а з а т е л и. Для оценки тяжести гепатита, наряду с повторной индикацией специфических маркеров, характеризующих гуморальные иммунные сдвиги, определенное значение может иметь контроль за изменениями в клеточном звене иммунитета. Эти показатели, в отличие от специфических маркеров, неспецифичны. Однако последние годы их исследование приобретает все большее клиническое значение при оценке течения самых различных инфекционных болезней, в том числе вирусных гепатитов. В табл. 5 включены наиболее простые и, вместе с тем, высокоинформативные методы оценки Т-лимфоцитарной реакции.

При вирусных гепатитах, прежде всего гепатите В, установлены закономерные изменения Т-лимфоцитарной реакции (в нашей клинике в исследованиях Г. Н. Хестанова, 1984). Они характеризуются уменьшением общего содержания Т-лимфоцитов и перераспределением их иммунорегулирующих фракций. Теофиллин-резистентные клетки (Т_p) характеризуют усиливающую, «хелперную», функцию, теофиллинчувствительные

(T_r) — подавляющую, «супрессорную», функцию. Результирующим показателем служит вычисление так называемого теофиллинового коэффициента — T_p/T_r , интегрально отражающего интенсивность иммунного ответа [Блюгер А. Ф. и др., 1985]. Согласно нашим наблюдениям, критерием тяжести гепатита В является значительное уменьшение содержания теофиллинчувствительных клеток и, соответственно, увеличение коэффициента T_p/T_r .

Т а б л и ц а 5

Показатели Т-лимфоцитарной реакции при разной тяжести гепатита В (средние величины)

Показатели	Норма	Легкая форма	Средней тяжести	Тяжелая форма
Общее содержание (по А. Н. Чередееву, $10^9/л$)	$1,21 \pm 0,09$	$1,05 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,08$	$0,80 \pm 0,05$
Термостабильные (по Х. М. Векслеру, %)	$3,2 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,6$	$6,4 \pm 1,3$	$9,2 \pm 1,9$
Теофиллинрезистентные (по Limatibul, %)	$44,7 \pm 3,5$	$49,7 \pm 6,3$	$45,5 \pm 4,0$	$56,2 \pm 2,5$
Теофиллинчувствительные (по Limatibul, %)	$12,3 \pm 1,6$	$11,9 \pm 1,7$	$8,8 \pm 0,9$	$6,8 \pm 0,9$
Теофиллиновый коэффициент	$3,6 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,7$

Комплексная оценка тяжести. Приведенные критерии всегда должны учитываться в совокупности с клиническими данными. Только такой подход позволяет избежать случайных ошибок и получить наиболее объективную информацию о тяжести гепатита. Результаты лабораторных исследований могут лишь дополнить клинические критерии оценки тяжести (синдром общей интоксикации с обязательным учетом нервно-психического статуса больных, геморрагический синдром). При этом приходится учитывать, что альтернативный подход к оценке тяжести гепатита на основании лабораторных показателей без учета клинических данных может явиться источником врачебных ошибок. Мы могли многократно убедиться в том, что при любой тяжести течения гепатита параллелизм с лабораторными сдвигами не абсолютен. Информативность клинико-лабораторной оценки тяжести вирусных гепа-

титов заметно возрастает в процессе динамического наблюдения за больными. Это, в частности, относится к учету динамики специфических маркеров, установлению сроков наступления сероконверсии.

Приведем примеры комплексной оценки тяжести вирусных гепатитов на догоспитальном и госпитальном этапах по данным наших наблюдений.

Больная Д., 23 лет. Первично обратилась в поликлинику в связи с появлением желтизны на склерах и потемнением мочи. Заболела 5 дней назад — повысилась температура ($37,8^{\circ}\text{C}$), знобило. В последующие дни температура нормализовалась. Однако с этого времени ощущает общую слабость, поташнивание, стала плохо есть. Отдаленный анамнез ничем не отягощен. При уточнении эпиданамнеза выяснилось, что месяц назад «желтухой» заболела младшая сестра, 12 лет, госпитализирована в детскую инфекционную больницу. При объективном исследовании выявлено нерезко выраженное желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек. Моча цвета крепкого чая, при взбалтывании видна оранжевая пена. Накануне больная обратила внимание на посветление кала. Печень увеличена в размерах, мягкая, выступает ниже края реберной дуги на 1,5 см, при пальпации чувствительна. Симптом Ортуэра отрицательный. По данным перкуссии, отмечено увеличение селезенки. Поставлен диагноз гепатита А, и больная сразу же направлена в гепатологический центр. В стационаре общее состояние расценено как удовлетворительное. Уже в день поступления больная отметила некоторое улучшение самочувствия, появился аппетит. Гепатоспленомегалия сохраняется. Клинический анализ крови без отклонений: л. $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$; эр. $5,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb 154 г/л, СОЭ 9 мм/ч. Гипертрансаминаземия (АлАТ — 4,2 ммоль/(ч · л). Обнаружены печеночноспецифические ферменты (Ф1ФА — 12,0 ЕД). Гипербилирубинемия (66 мкмоль/л, билирубиновый показатель — 73,2%). Повышены значения тимоловой пробы (9,6 ед). Диагноз гепатита А, наряду с эпидемиологическими данными (у сестры установлен гепатит А) и особенностями клинического течения начального периода болезни, подтвержден высоким содержанием IgM (6,2 г/л), низким значением коэффициента IgG/IgM (2,03), отсутствием HB_sAg. Содержание прокоагулянтов близко к норме (протромбин — 85%, проакцелерин — 80%, проконвертин — 82%). Теофиллиновый коэффициент не изменен (3,6). Последующее течение болезни благоприятное. Желтушный период продолжался всего 4 дня. Выписана в удовлетворительном состоянии с нормальными показателями АлАТ — 0,7 ммоль/(ч · л) — на 30-й день болезни. Диагноз: гепатит А, легкая желтушная форма.

Больная Ш., 48 лет. По профессии — процедурная медицинская сестра туберкулезного стационара. В течение недели отмечает общую слабость, боли в мышцах, суставах рук и ног. Еще до этого появился зуд кожи. Испытывает почти постоянное поташнивание, однократно была рвота. Потеряла аппетит. В первые дни болезни повышалась температура ($37,5$ — $37,8^{\circ}\text{C}$). Обратилась к врачу своего отделения, который порекомендовал принимать антигриппин (?). В гепатологический центр направлена только после появления желтухи. При госпитализации состояние средней тяжести. Сохранились жалобы на слабость, вялость, поташнивание, отсутствие аппетита, головные боли, плохой сон, упорный зуд кожи. При объективном исследовании желтуха ++++. На коже видны единичные геморрагии. Положительный

симптом «щипка». Язык обложен белым налетом. Печень выступает ниже подреберья на 3 см, мягкой консистенции, чувствительна при пальпации и поколачивании. Селезенка не увеличена. Л. $4,7 \cdot 10^9/\text{л}$, эр. $4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb 120 г/л, СОЭ 27 мм/ч, АлАТ — 2,46 ммоль/(ч·л). Обращало на себя внимание некоторое повышение ЩФ (1,08 мкмоль/(с·л)). Общее содержание билирубина 156,9 мкмоль/л, билирубиновый показатель — 81%. С учетом профессии больной, клинических особенностей начального периода болезни поставлен диагноз гепатита В, получивший подтверждение при исследовании специфических маркеров (обнаружены HB_sAg и HB_eAg) и сывороточных иммуноглобулинов (IgM — 3,2, IgG — 18,2 г/л, коэффициент IgG/IgM — 6,7). Оценка тяжести течения болезни, наряду с клиническими данными, включала определение протромбина (73%), проакцелерина (69%), проконвертина (66%), количества Т-лимфоцитов ($0,92 \cdot 10^9/\text{л}$) с вычислением теофиллинового коэффициента (5,1) и определением содержания термостабильных клеток (6,3%). В процессе лечения состояние больной быстро улучшилось. Была зарегистрирована сероконверсия HB_sAg и HB_eAg. Однако обращало на себя внимание длительное сохранение желтухи (кризис наступил только через 45 дней) и зуда кожи. Выписана через 2 мес с признаками затянувшейся реконвалесценции, АлАТ — 1,5 ммоль/(ч·л). Диагноз: гепатит В (HB_sAg +), среднетяжелая желтушная форма с холестатическим компонентом.

Больной Г., 23 лет. Страдает хроническим алкоголизмом, последние 1½ года нигде не работает. Болен 10 дней, однако за помощью не обращался. По словам матери, его постоянно тошнило, была рвота. Последние 3—4 дня практически полностью отказывался от пищи. Согласно анамнестическим данным, последние 2 мес алкоголь не употреблял. Доставлен машиной «скорой помощи», вызванной только после появления желтухи. Состояние больного тяжелое, однако сознание сохранено, в окружающем ориентируется. Ведущие жалобы — тошнота, повторяющаяся рвота, головные боли, головокружение, мелькание «мушек» перед глазами, полное отсутствие аппетита. Температура нормальная (36,7 °С). Питание понижено. Желтуха интенсивная. На коже признаки обширных трофических расстройств. Отчетливые геморагии на коже и слизистых оболочках. Резко положительный симптом «щипка». В югулярной зоне множественные сосудистые «звездочки». «Печеночные» ладони, контрактура Дюпюитрена. Печень значительно увеличена в размерах, выступает из подреберья на 5 см, плотновата, при пальпации чувствительна. Селезенка не увеличена. При неврологическом исследовании — выраженный тремор рук. Л. $12,8 \cdot 10^9/\text{л}$, в том числе н. 72 %; эр. $4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb 164 г/л, СОЭ 2 мм/ч, АлАТ — 4,3 ммоль/(ч·л), сулемовый титр 1,6 мл. Общее содержание билирубина 232 мкмоль/л, билирубиновый показатель — 52,5%. В крови обнаружен HB_sAg в высокой концентрации. Количество Т-лимфоцитов снижено ($0,81 \cdot 10^9/\text{л}$) с увеличением теофиллинового коэффициента (6,3), повышением числа термостабильных клеток (9,9%) и антигенспецифической супрессией к HB_sAg. Выраженная гипопротромбинемия (45%), гипопроакцелеринемия (45%) и гипопроконвертинемия (42%). При исследовании аминокислотного спектра крови установлено повышенное содержание тирозина и аланина. В процессе активной инфузионной терапии в сочетании с применением глюкокортикостероидов состояние больного постепенно улучшалось. Кризис наступил на 46-й день желтухи; выписан на 77-й день болезни с близкими к норме показателями АлАТ — 1,3—1,5 ммоль/(ч·л). Диагноз: гепатит В (HB_sAg +), тяжелая желтуш-

ная форма на фоне хронического алкоголизма, протекающего с жировым гепатозом.

Согласно сводным материалам Горьковского гепатологического центра, основанным на комплексном анализе клинических и лабораторных данных, за последние годы (1980—1983) среди взрослых больных гепатитом А с легкой формой болезни было 65,2%, среднетяжелой — 34,2% и тяжелой — 0,6%. Среди больных гепатитом В эти показатели составили соответственно 30,2%, 65,3% и 4,5%. В последнюю группу вошли и больные с особотяжелой формой болезни (см. гл. VI). Преимущественную тяжесть гепатита В следует оценивать с учетом принципиальных различий их патогенеза, предопределяющих разную степень выраженности патоморфологических изменений в печени, получающих отражение и в клинической картине болезни (гл. II).

Отягощающие факторы. К ним следует отнести широкий круг факторов, которые потенциально могут способствовать более тяжелому течению вирусных гепатитов. Он включает отягощение преморбидного фона (сопутствующие хронические заболевания, злоупотребление алкоголем, беременность), физическую активность и несоблюдение диеты в начальном периоде болезни, неадекватную терапию, в частности неоправданный прием различных медикаментов, развитие лекарственной болезни, присоединение различных острых заболеваний и осложнений гепатита. Определенное значение имеет учет возраста заболевших. В педиатрической практике широко известна преимущественная тяжесть гепатита В у детей первого года жизни, особенно недоношенных и ослабленных другими инфекциями [Мостюк А. И., 1985]. Согласно материалам Боткинской больницы Ленинграда, более тяжелое течение гепатита В отмечается среди лиц пожилого возраста [Дунаевский О. А., Постовит В. А., 1982]. Роль перечисленных отягощающих факторов не всегда очевидна, в каждом конкретном случае требует детального всестороннего анализа.

Сопутствующие заболевания. Известно, что вирусные гепатиты протекают более тяжело у больных сахарным диабетом, язвенной болезнью, системными заболеваниями крови, болезнями почек, ожоговой болезнью [Угрюмов Б. Л., 1980; Кошиль О. И., 1983, и др.]. Сопутствующие заболевания могут и сами по себе определить тяжесть состояния больного.

В соответствии с приказом МЗ СССР № 752 это должно быть оговорено особо в окончательном диагнозе.

А л к о г о л и з м. Среди факторов, вызывающих отягощение гепатита, алкоголизм занимает особое место. Специально проведенный в нашей клинике анализ показал, что среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, частота тяжелых форм в 2—3 раза больше, чем среди остальных больных (Е. С. Куксенков), причем это относится не только к больным гепатитом В, но, в не меньшей степени, и к больным гепатитом А. Среди немногих взрослых больных гепатитом А с тяжелым течением болезни были в основном лица с алкогольным анамнезом, а нередко — и с объективными признаками хронического алкоголизма. Аналогичные данные опубликованы в материалах Калининского гепатологического центра [Дунаевский О. А., 1983].

Б е р е м е н н о с т ь. В более ранний период широкую известность приобрели сообщения о крайне тяжелом течении гепатита с высокой летальностью у беременных женщин во время эпидемических вспышек болезни в некоторых странах Азии и Латинской Америки. Эти вспышки описывали как гепатит А. Однако в связи с отсутствием в тот период методов верификации диагноза можно допустить, что это был эпидемический гепатит ни А, ни В с фекально-оральным механизмом заражения, для которого как раз характерно особотяжелое течение у беременных, особенно во вторую половину беременности [Балаян М. С., Савинская С. С., 1984]. Правда, в соответствии с общими закономерностями инфекционного процесса, при эпидемическом распространении любого гепатита частота тяжелых форм резко возрастает в связи с повышением вирулентности возбудителей, как удачно сказал недавно Н. А. Фарбер (1985), «вирусы звереют».

Течение гепатита. Оценка характера течения болезни представляет важнейший критерий в классификации вирусных гепатитов. Как показано на схеме 1, принято разграничивать острое, затяжное и хроническое течение. Острое циклическое течение характеризуется закономерным развитием инфекционного процесса с последовательной сменой отдельных его фаз — периоды инкубационный, продромальный или преджелтушный, желтушный, восстановления (см. гл. IV, VII). Подобное течение рассматривается как типичное. Острое течение устанавливают на основании клиниче-

ских, лабораторных и морфологических данных при общей продолжительности болезни менее 3 мес. Течение гепатита продолжительностью свыше 6 мес рассматривается как хроническое, а промежуточный интервал в пределах 3—6 мес — как затяжное.

Глава IV

ОСТРЫЕ ФОРМЫ. ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Оценка и прогнозирование исходов острых гепатитов А, В, ни А, ни В представляют один из практически важных и, в то же время, весьма трудных и недостаточно разработанных аспектов проблемы. Казалось бы, совершенно очевидный вопрос о том, в какие сроки можно считать больных, перенесших острый гепатит, полностью излеченными, до сих пор не имеет однозначного ответа. Установлено лишь, и в этом отношении все авторы единодушны, что чем больше проходит времени после окончания острой фазы болезни, тем процент выздоровевших выше. В клинической практике условно выделяют понятия ближайших и отдаленных исходов острых гепатитов. К ближайшим относят состояние реконвалесцентов при выписке из стационара. Это, по существу, еще не исход болезни как таковой, а нередко — лишь начальный этап фазы реконвалесценции. Отдаленные исходы могут быть учтены только после стабилизации состояния реконвалесцентов, т. е. по окончании восстановительного периода.

Восстановительный период при острых гепатитах соответствует обратной фазе патологического процесса в печени и продолжается от наступления кризиса, знаменующего перелом в течении болезни, до достижения устойчивого выздоровления при благоприятном исходе или хронизации — при неблагоприятном исходе. Ликвидация желтухи при желтушной форме гепатита еще не свидетельство о выздоровлении. Это убедительно показано при исследовании биоптатов печени, полученных у больных вирусными гепатитами в разные сроки послежелтушного периода [Силонова Г. И., 1982, и др.]. Анализ клинико-морфологических параллелей показал, что клиническое выздоровление, как правило, наступает значительно раньше окончания репаративных процессов в печени. Этим определяются практические трудно-

Продолжительность восстановительного периода (по данным диспансерного наблюдения)	Течение восстановительного периода	
	Благоприятное	Неблагоприятное
1 месяц	<p>Нормальная реконвалесценция</p> <pre> graph TD A[Нормальная реконвалесценция] -- solid --> B[Выздоровление] C[Затянувшаяся реконвалесценция] -- dashed --> D[Затяжное течение] D -- dashed --> E[Хронизация процесса] </pre>	
2–3 месяца		
4–6 месяцев		
7–9 месяцев		
10–12 месяцев		

Схема 2. Восстановительный период и исходы острых вирусных гепатитов

сти контроля за течением и установления этапа завершения восстановительного периода при вирусных гепатитах. В соответствии с приказом МЗ СССР № 752, его осуществляют по данным строго регламентированного клинко-лабораторного наблюдения за реконвалесцентами после выписки из стационара. Установлен широкий диапазон разных вариантов течения восстановительного периода (схема 2).

Нормальная и затянувшаяся реконвалесценция. Особенности течения восстановительного периода при вирусных гепатитах определяют известную сложность разграничения типичной его продолжительности, присущей подавляющему большинству реконвалесцентов, и атипичной, выявляемой у сравнительно меньшей части переболевших. Анализ больших фактических материалов, проведенный в Институте вирусологии АМН СССР и Латвийском гепатологическом центре, позволил уточнить эти две категории, которые и получили наименование нормальной и затянувшейся реконвалесценции [Амброзайтис А. К., 1981; Силонова Г. И., 1982]. В конечном счете и нормальная, и затянувшаяся реконвалесценция характеризуют благоприятное течение восстановительных процессов в печени, т. е. начало выздоровления, но реализуемое разными темпами — более быстрыми или более замедленными. При затянувшейся реконвалесценции происходит более поздняя стабилизация клеточных мембран гепатоцитов. При морфологическом исследовании биоптатов печени у данной

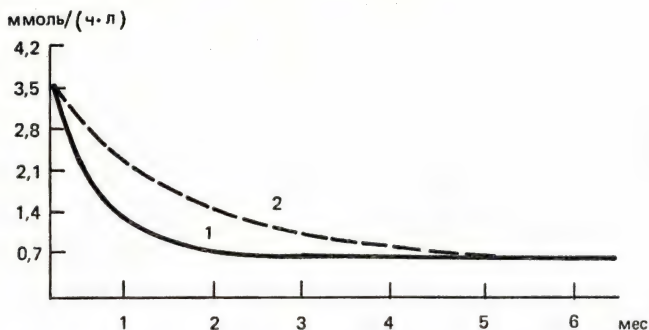


Рис. 4. Динамика АлАТ в восстановительном периоде вирусного гепатита В.

1 — нормальная, 2 — затянувшаяся реконвалесценция.

категории реконвалесцентов выявляются признаки незавершенного острого гепатита без перехода в хроническую форму [Алексеева И. Л., 1982].

Наиболее надежную информацию дают индикаторные ферменты. Динамический контроль за АлАТ и АсАТ и положен в основу разграничения нормальной и затянувшейся реконвалесценции (рис. 4). Учитываются сроки нормализации ферментных тестов и уровень сохраняющейся гипертрансаминаземии. В приказе МЗ СССР № 752 основное внимание фиксируется на оценке восстановительного периода при легких и среднетяжелых формах гепатита. При этих формах полное прекращение гипертрансаминаземии до 45-го дня болезни соответствует нормальной, а в более поздние сроки (но не позже 3 мес) — затянувшейся реконвалесценции. При тяжелых формах гепатита длительность восстановительного периода практически всегда относительно большая, чем при легких и среднетяжелых формах. Нормализация АлАТ и АсАТ часто наступает не через 1½, а 2—3 мес от начала болезни [Силонова Г. И., 1982; Щерба Ю. В., 1982]. Поэтому нормальную и затянувшуюся реконвалесценцию преимущественно разграничивают при легких и среднетяжелых формах гепатита [Блюгер А. Ф. и др., 1985].

Для динамики энзимных тестов при затянувшейся реконвалесценции, как это показано на рис. 4, характерна постепенная тенденция к снижению. Степень повышения активности ферментов сравнительно небольшая, в 2—3—4 раза выше нормы. Остаточная гипертранс-

аминаземия может сочетаться с клиническими отклонениями и другими лабораторными сдвигами, а может явиться единственным регистрируемым признаком.

В наших наблюдениях затянувшаяся реконвалесценция была зарегистрирована при гепатите А у 7,2%, при гепатите В — у 12,0% реконвалесцентов. Причем, как показало дальнейшее наблюдение за переболевшими, клиническое значение установления затянувшейся реконвалесценции после гепатита А и гепатита В не одинаково. При гепатите А почти у всех реконвалесцентов (94,6%) в дальнейшем наступило выздоровление. Продолжительность восстановительного периода у них не превышала 2—3 мес. С другой стороны, при гепатите В почти у половины больных с затянувшейся реконвалесценцией (45%) она продолжалась свыше 3 мес, иногда с повторным нарастанием уровня гипертрансаминаземии. Это уже соответствовало развитию затяжного гепатита, в дальнейшем с нередкой хронизацией процесса. Подобное течение восстановительного периода было особенно характерно для больных, у которых затянувшаяся реконвалесценция сочеталась с персистенцией НВ_sAg-емии (см. гл. III). Затянувшуюся реконвалесценцию считают характерной и для гепатита ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения. Согласно материалам Института вирусологии АМН СССР, она выявляется у 8,9% переболевших [Фаворов М. О., 1981].

Остаточная гепатомегалия. В отличие от затянувшейся реконвалесценции, остаточная гепатомегалия, по существу, соответствует «следовым» изменениям, практически «невинным» в прогностическом отношении. Клинические проявления постгепатитной гепатомегалии ограничиваются сохранением увеличенных размеров печени. Степень ее выраженности большей частью невелика. Консистенция печени мягкая, иногда плотноватая. Пальпация болезненна. При постгепатитной гепатомегалии самочувствие реконвалесцентов вполне удовлетворительное, каких-либо жалоб они не предъявляют. Контрольные биохимические исследования подтверждают отсутствие нарушений функционального состояния печени. Особенно важно подчеркнуть нормальные показатели ферментных тестов.

Результаты морфологических исследований биоптатов печени также не выявляют признаков незавершенного гепатита.

При контрольном обследовании реконвалесцентов перед выпиской из стационара остаточная гепатомегалия регистрируется часто, по нашим данным, у 18% перенесших гепатит В и у 8,1% — после гепатита А. В процессе диспансерного наблюдения этот процент снижается соответственно до 4,5 и 2,7 через 6 мес после выписки. В согласии с другими авторами было показано, что постгепатитная гепатомегалия сама по себе к формированию хронического гепатита не приводит. Обычно ее относят к благоприятным ближайшим исходам острого гепатита и расценивают как выздоровление с незначительным «анатомическим дефектом».

Поражение желчных путей. Согласно нашим наблюдениям, среди реконвалесцентов после гепатита А и гепатита В фиксируется с близкой частотой (4,6% и 5,4%), причем относительно чаще у женщин. Как правило, речь идет о развитии дискинезии желчных путей. Клинически это проявляется чувством тяжести и повторными нерезкими болями в правом подреберье, связанными с приемом пищи, без какой-либо иррадиации. Отмечаются низкая толерантность к пищевым нагрузкам, иногда чувство горечи во рту, поташнивание. При объективном исследовании выявляются легкая болезненность в области правого подреберья, слабopоложительный симптом Ортнера — болезненность при поколачивании согнутыми пальцами ниже правой реберной дуги в фазу глубокого вдоха. Признаки генерализованной воспалительной реакции: повышение температуры, лейкоцитоз, увеличение СОЭ — отсутствуют. Дискинезия желчевыводящих путей может сочетаться с вегетативными расстройствами и признаками постинфекционной астении (подавленное настроение, слабость, быстрая утомляемость, лабильный сон, эмоциональная неустойчивость, раздражительность, у детей плаксивость, ослабление внимания).

Следует подчеркнуть, что при дискинетическом синдроме преобладают субъективные проявления, объективные клинические изменения весьма ограничены, а функциональные нарушения печени практически отсутствуют. Результаты лабораторных контрольных исследований, в том числе энзимные тесты, без отклонений от нормы. Отсутствуют и морфологические изменения в биоптатах печени, что позволяет исключить формирование хронического гепатита. Воспаление желчных путей (холангит, холецистит) у реконвалесцентов после

гепатитов А и В наблюдается крайне редко, преимущественно в поздние сроки.

Поражение поджелудочной железы. По материалам наших наблюдений, отмечено среди реконвалесцентов гепатита А и гепатита В соответственно у 2,8 и 3,0%, чаще в сочетании с дискинезией желчевыводящих путей. Характеризуется жалобами на тупые боли в левой половине живота, легко возникающими диспепсическими расстройствами, склонностью к метеоризму, неустойчивым стулом. Активность экскреторного панкреатического фермента амилазы в сыворотке крови и моче существенно не повышается. Иногда регистрируется повышенное количество нейтрального жира, измененных мышечных волокон и внутриклеточного крахмала [Подлевский А. Ф., Копылова И. Н., 1985]. Признаки поражения поджелудочной железы, возникающие у реконвалесцентов после острого гепатита, следует классифицировать как диспанкреатизм, т. е. сугубо функциональные нарушения. Развитие панкреатита после перенесенного острого вирусного гепатита не наблюдается.

Постгепатитная гипербилирубинемия типа Жильбера. После гепатита А и гепатита В зарегистрирована в наших наблюдениях соответственно у 3,6 и 2,6% реконвалесцентов. Характеризуется легкой иктеричностью склер, а иногда и кожных покровов, чаще перемежающегося течения. При этом общее состояние, самочувствие реконвалесцентов остаются вполне удовлетворительными, жалоб они не предъявляют. В периоды обострений иногда отмечаются слабость, повышение утомляемости, нерезко выраженные диспепсические расстройства. Печень нормальных размеров, или выявляется остаточная нерезко выраженная гепатомегалия. При биохимическом исследовании обнаруживается небольшое увеличение уровня свободного билирубина, обычно не более чем в 2—3 раза (35—50 мкмоль/л). Отсутствие накопления связанной фракции билирубина и нормальные показатели АлАТ свидетельствуют о негепатитном генезе гипербилирубинемии. С другой стороны, нормальное содержание эритроцитов и гемоглобина, отсутствие признаков усиленного гемолиза свидетельствуют и о негемолитической ее природе.

Полагают, что перенесенные острые вирусные гепатиты провоцируют манифестацию генетически детерминированной неполноценности ферментной системы глюкуронилтрансфераз гепатоцитов, вследствие чего нару-

шаются конъюгация свободного билирубина с глюкуроновой кислотой и образование связанной фракции билирубина [Блюгер А. Ф., Крупникова Э. З., 1975]. Таким образом, по существу, имеет место полная идентичность патогенеза нарушений обмена билирубина, клинических проявлений и биохимических сдвигов при постгепатитной гипербилирубинемии и наследственном доброкачественном пигментном гепатозе Жильбера, нередко первично распознаваемом при массовом медицинском обследовании призывников. Постгепатитная гипербилирубинемия и первичный синдром Жильбера выявляются преимущественно у мужчин молодого возраста — подростков и юношей. При постгепатитной гипербилирубинемии, как и при синдроме Жильбера, обострения с очередным нарастанием свободного билирубина часто провоцируются интеркуррентными заболеваниями. Манифестация синдрома Жильбера у реконвалесцентов после гепатита А и В критерием хронизации процесса не является.

Затяжное течение. Сам факт существования «затяжных инфекционных желтух» упоминается уже в ранних работах С. П. Боткина и Н. Ф. Филатова. В зарубежной литературе затяжной гепатит нередко отождествляют с хроническим. Предложен даже термин «субхронический гепатит» [Koff R. S., 1978]. Действительно, как это отмечено в Методических указаниях МЗ СССР (1981), затяжной гепатит нередко является предстадией хронического. Однако понятия затяжного и хронического гепатитов неравнозначны. В отличие от хронического, затяжной гепатит у значительной части больных заканчивается выздоровлением. Морфологическая и клиническая близость затяжного гепатита не столько к хроническому, сколько к острому определила необходимость выделения его в самостоятельный, в известной мере промежуточный вариант [Тареев Е. М. и др., 1970]. Это, по существу, острый гепатит, отличающийся более длительным течением.

Литературные данные о частоте затяжного течения вирусных гепатитов колеблются в широких пределах, что следует объяснить не только разным составом больных, но, в еще большей мере, разными подходами к его диагностике. Согласно Методическим указаниям МЗ СССР (1981), затяжным, или пролонгированным, называют острый гепатит, характеризующийся стойкостью клинических, биохимических и морфологических при-

знаков активного процесса в печени длительностью свыше 3, но не более 6 мес. В соответствии с этими критериями, в многолетних материалах Горьковского гепатологического центра затяжное течение болезни было зарегистрировано у 468 из 5033 больных гепатитом В, т. е. в 9,3% случаев (В. С. Шмелева). Гепатит А считают самоограничивающейся инфекцией, заканчивающейся полным выздоровлением в сроки до 2—3 мес [Балаян М. С., 1983]. Вместе с тем в литературе последнего периода приводятся описания затяжного течения гепатита А [Weir W. R. et al., 1981; Gruer L. D. et al., 1982]. В наших наблюдениях оно выявилось у 2,7% больных, в основном среди лиц, систематически злоупотреблявших алкоголем [Парашенко В. И., Куксенков Е. С., 1984]. При гепатите ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения затяжное течение отмечено у 6,3% больных [Фаворов М. О., 1981].

Вирусные гепатиты с затяжным течением представляют, по существу, смешанную группу. В нашей клинике разработана их классификация, предусматривающая выделение трех основных вариантов затяжного активного, затяжного рецидивирующего и затяжного персистирующего гепатита [Шмелева В. С., Соринсон С. Н., 1977]. Разграничение этих вариантов важно в прогностических целях.

Затяжной активный гепатит. Характеризуется сохраняющимися более 3 мес основными признаками, свойственными острой фазе болезни, — интоксикацией, желтухой, гепатомегалией. Стабилизируется гиперферментемия, причем, в отличие от фазы затянувшейся реконвалесценции, без тенденции к снижению. Затяжной активный вариант болезни наблюдается не только при тяжелых, но и при среднетяжелых и даже легких формах гепатита В. На всем протяжении инфекционного процесса тяжесть состояния больного обычно соответствует исходной или уменьшается очень постепенно.

Затяжной рецидивирующий гепатит. Характеризуется перемежающимся течением с повторными обострениями и ремиссиями. Повторные «волны» варьируют в широких пределах — от клинически ярко выраженных, протекающих с усилением или возобновлением желтухи, ухудшением общего состояния больных и появлением других симптомов, характерных для вирусных гепатитов, до так называемых биохимических обострений или даже «немых», диагностируемых только с по-

мощью специального морфологического исследования. Такое перемежающееся течение как общую закономерность возможного развития инфекционного процесса отметил еще С. П. Боткин. Обострения и рецидивы практически всегда протекают легче и короче основной волны заболевания. М. П. Кончаловский удачно обозначил рецидивы как «вторые сокращенные издания болезни».

При рецидивирующем гепатите обострения и рецидивы возникают на фоне начавшегося восстановительного периода, регистрируются в течение первых 6 мес болезни, чаще наблюдаются 1—2 повторные волны, реже больше. К постановке диагноза более поздних рецидивов следует относиться с большой осторожностью. Столь отдаленные во времени повторные волны скорее косвенно подтверждают развитие хронического гепатита или соответствуют присоединению острого гепатита иной этиологии, например развитию гепатита А у реконвалесцентов, перенесших гепатит В.

У части больных рецидивирующим гепатитом прослеживается зависимость ухудшения состояния и возникновения рецидивов от конкретных «внешних» причин. К ним могут быть отнесены нарушения режима и погрешности в диете, употребление спиртных напитков, присоединение вторичной инфекции или обострение сопутствующих заболеваний, наслоение лекарственной болезни, преждевременная выписка из стационара, неправильная методика лечения и др. В частности, согласно нашему опыту, волнообразное течение гепатита В может быть спровоцировано непродуманной тактикой применения глюкокортикостероидов — ранней отменой препаратов или необоснованным уменьшением дозировки с последующим их повторным назначением или увеличением дозы (см. гл. IX). Вместе с тем у многих больных рецидивирующим гепатитом не удается установить непосредственных причин возникновения обострений.

Согласно результатам динамических биохимических исследований, наиболее ранним и высокоинформативным признаком начинающегося обострения является повторное нарастание уровня гиперферментемии, в частности повышение активности АлАТ. В наших наблюдениях этот признак был отмечен у всех без исключения больных рецидивирующим гепатитом. Нарастание активности АлАТ чаще происходит на фоне сохраня-

ющейся остаточной гипертрансаминаземии. По окончании очередной волны снижение уровня ферментов также большей частью не достигает нормы. Это подтверждает развитие обострений на весьма неустойчивом фоне, указывает на сохраняющуюся активность процесса и в известной мере сближает рецидивирующий гепатит с затяжным активным вариантом болезни. При исследовании биоптатов печени, полученных в период обострений, выявляются отчетливые признаки острого гепатита. В отличие от затяжного активного гепатита более выражена мезенхимальная реакция.

Затяжной персистирующий гепатит. По сравнению с активным и рецидивирующим гепатитом отличается более доброкачественным течением. При персистирующем гепатите, в отличие от активного, процесс затягивается и, по выражению Н. Kalk (1961), как бы «застревает» в фазе обратного развития, т. е. в постжелтушную стадию болезни. Желтуха к этому времени уже заканчивается. Сохраняется гепатомегалия, иногда сочетающаяся с чувством тяжести в области правого подреберья и нерезко выраженными диспепсическими расстройствами. При персистирующем гепатите также длительно регистрируется гипертрансаминаземия, однако, сравнительно с активной формой болезни, на более низком уровне. Динамический контроль за энзимными тестами важен для разграничения затяжного персистирующего гепатита от затянувшейся реконвалесценции. В отличие от затянувшейся реконвалесценции, при персистирующем гепатите к исходу 3-месячного срока активность ферментов не нормализуется. Из других биохимических показателей, принятых при оценке функционального состояния печени, при персистирующем гепатите нередко (но не постоянно) сохраняется диспротеинемия. Морфологически затяжной персистирующий гепатит характеризуется изменениями, присущими преимущественно обратной фазе гепатита. В биоптатах печени, в отличие от активного гепатита, фиксируются более умеренные дистрофические и некробиотические изменения и, с другой стороны, более выраженные признаки репаративных процессов [Блюгер А. Ф., 1978].

Существенно отличаются результаты иммунологических исследований (табл. 6). При персистирующем гепатите, в отличие от активного, общее количество Т-лимфоцитов к 4—6 мес болезни успевает восстановиться или остается незначительно сниженным. Тео-

филлиновый коэффициент в пределах нормы. При оценке антигензависимости Т-клеток сенсибилизация к липопротеиду печени человека отмечается редко. Это подтверждает относительно меньшее значение аутоиммунных механизмов в формировании персистирующего гепатита сравнительно с активным. Существенно реже выявляются и признаки аллергизации организма. Динамика содержания иммуноглобулинов отражает вялый иммунный ответ. При постановке внутрикожной пробы

Т а б л и ц а 6

Сравнительная характеристика иммунологических сдвигов при активном и персистирующем вариантах затяжного гепатита

Вариант гепатита	Общее количество Т-лимфоцитов	Теофиллиновый коэффициент	Сенсибилизация Т-лимфоцитов к ЛПЧ	Содержание иммуноглобулинов G	Состояние реактивности (проба с ФГА)
Активный	Значительно снижено	Повышен	Часто	Устойчиво повышено	Чаше гиперергия
Персистирующий	Близко к норме	Нормальный	Редко	Невысокое	Чаше гиперергия

П р и м е ч а н и е. ЛПЧ — липопротеид печени человека, ФГА — фитогемагглютинин.

с фитогемагглютинином преобладает не гипер-, а нормергическая или гипоергическая реакция. С другой стороны, судя по результатам сравнительного исследования содержания лизоцима, затяжной персистирующий гепатит в 2,5 раза чаще, чем активный, развивается у лиц со сниженной неспецифической резистентностью организма [Шмелева В. С. и др., 1982].

Затяжной холестатический гепатит. В самой основе пато- и морфогенеза холестатической формы гепатита заложена ее склонность к затяжному течению. Согласно материалам Горьковского гепатологического центра, при холестатических формах гепатита В затяжное течение регистрируется почти у всех больных. Поэтому выделение затяжного холестатического гепатита на основании продолжительности болезни более 3 мес носит условный характер. Холестатический гепатит клинически, биохимически и морфологически четко очерчен признаками выраженного холестаза (см. гл. III), что

отличает его от других вариантов затяжного течения болезни. При холестатическом гепатите чаще, чем при других вариантах затяжного течения, выявляются признаки аллергизации организма.

Глава V

ХРОНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Первые упоминания о том, что острый гепатит может приобретать хроническое течение, относятся к середине прошлого столетия. Однако специальное изучение этой проблемы, являющейся центральной при оценке исходов острого гепатита, было начато только в 40-е годы нашего века и связано прежде всего с именами А. Л. Мясникова и Е. М. Тареева в СССР и H. Kalk и Sh. Sherlock за рубежом. Единство острых и хронических форм вирусных гепатитов, их взаимозависимость стали очевидными лишь в самое последнее время, в значительной мере благодаря внедрению в клиническую практику индикации специфических маркеров.

В более ранний период, когда этиологическое разграничение вирусных гепатитов было весьма условным, предполагалось, что развитие хронической формы болезни возможно в равной мере после сывороточного и инфекционного гепатита. На современном этапе ошибочность таких представлений не вызывает сомнений. Установлено, что после острого гепатита А трансформация в хронический гепатит наступает крайне редко, по данным Латвийского гепатологического центра, не более чем в 2% случаев. В наших наблюдениях такой исход был зарегистрирован только у 5 из 540 больных в возрасте от 16 до 25 лет, т. е. в 0,9% случаев, причем исключительно среди лиц, злоупотреблявших алкоголем. С другой стороны, показано закономерное развитие хронической патологии печени после острого гепатита В. Частота формирования хронического гепатита, по данным разных авторов, колеблется в пределах от 6 до 17%, цирроза печени — 0,2—0,6%. В нашей клинике за последние годы эти показатели составили соответственно 9,1 и 0,2%. Особенно большая склонность к хроническому течению присуща гепатиту ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения [Фаворов М. О. и др., 1985]. Согласно зарубежным источникам, при этом типе

гепатита частота хронизации может достигать 30—50%, а при безжелтушных формах даже 80% [Purcell R. H. et al., 1976; Stalder G. A., 1980].

К хроническим формам вирусных гепатитов относят хронический гепатит и цирроз печени, причем особое место отводится хроническому гепатиту. При инфекции, вызванной вирусом типа В, хронический гепатит рассматривают как промежуточное и связующее звено между острым гепатитом и циррозом печени, а в известной мере — и гепатоцеллюлярным раком [Тареев Е. М., 1982].

Хронические гепатиты имеют довольно широкое распространение. Вирусный генез хронического гепатита наиболее доказателен при его формировании непосредственно вслед за острым. Однако первые клинические проявления хронического гепатита чаще отставлены во времени, причем латентная фаза может продолжаться неопределенное время, иногда в течение ряда лет [Vianchi L., 1980, и др.]. Выделяют даже хронический гепатит вирусного происхождения с коротким и длительным интервалом после острой фазы болезни. У многих больных с несомненными клинико-лабораторными проявлениями хронического гепатита и наличием в крови НВ_sAg вообще нет указаний на перенесенный когда-либо в прошлом острый гепатит. Такой «первичный хронический гепатит» соответствует субклиническому возникновению и развитию инфекционного процесса, который распознается только спустя годы, по мере прогрессирования патологических изменений в печени.

Требует уточнения само понятие «хронический гепатит». Согласно «Стандартизованной номенклатуре болезней печени», разработанной Всемирной ассоциацией гепатологов в Акапулько (1974) и принятой ВОЗ (1978), признан единственный критерий для установления хронического гепатита — диффузное воспаление печени, продолжающееся свыше 6 мес без улучшения. Данный критерий получил отражение и в приказе МЗ СССР № 752. Вместе с тем нельзя не отметить вполне очевидную его условность. Через 6 мес от начала острого гепатита большей частью может быть сделано лишь предварительное заключение о формировании хронического гепатита. Для окончательного вывода необходимо продолжение динамического наблюдения за больными на протяжении, по крайней мере, еще одного полугодия с использованием принятого комплекса контрольных

лабораторных методов исследования (см. гл. X). При этом решающее диагностическое значение имеет сохраняющаяся гипертрансаминаземия. К итогам календарного года после первой атаки острого гепатита может быть окончательно учтен исход в хронический гепатит, хотя у отдельных больных, преимущественно с затяжным течением тяжелых форм гепатита В, выздоровление наступает иногда и в еще более поздние сроки. С другой стороны, замечено, что если при контрольном осмотре через 6 мес признаки хронического гепатита фиксируются у больных с легким стертым началом болезни, то они, как правило, стабильны [Гользанд И. В., Благословенский Г. С., 1978; Апросина З. Г., 1984].

При формировании хронического гепатита в биоптатах печени выявляются патоморфологические изменения, характерные для портального или перипортального гепатита [Popper H., Schaffner F., 1975]. Они высокоинформативны для выделения разных вариантов хронического течения болезни. Однако для разграничения хронического гепатита от острого, сами по себе, без учета давности процесса, недостаточны, поскольку близкие морфологические сдвиги наблюдаются в разные стадии острого, особенно затяжного гепатита. Необходимость повторных пункционных биопсий печени существенно ограничивает возможности динамического морфологического контроля.

Хронический вирусный гепатит неоднороден. Согласно Международной классификации болезней печени, принятой ВОЗ и получившей отражение в приказе МЗ СССР (1981), разграничивают две формы: хронический персистирующий гепатит и хронический активный гепатит. Кроме этих, основных, выделяют еще две формы: лобулярную и холестатическую.

Хронический персистирующий гепатит. Представляет наиболее частую хроническую форму. В наблюдениях разных авторов он регистрируется у 5,8—9,6% реконвалесцентов после острого гепатита В [Кетиладзе Е. С. и др., 1980; Силонова Г. И., 1982, и др.]. По сводным материалам Горьковского гепатологического центра, хронический персистирующий гепатит развился у 198 (7,5%) из 2644 больных гепатитом В.

Согласно Международной классификации, хронический персистирующий гепатит соответствует портальному гепатиту с воспалительной круглоклеточной инфильтрацией портальных полей при отсутствии повреждения

пограничной пластинки и признаков ступенчатого некроза, при полном сохранении дольковой структуры. Поражение гепатоцитов — зернистая дистрофия и, тем более, некроз — выражены незначительно или отсутствуют.

Т а б л и ц а 7

**Сравнительная клинико-лабораторная характеристика
хронического персистирующего и активного гепатита**

Признаки	Персистирующий гепатит	Активный гепатит
Течение	Вялое, монотонное	Прогрессирующее
Обострения	Редкие, слабо очерченны	Частые с выраженными проявлениями
Желтуха	Редко, транзиторная	Часто, длительная
Увеличение печени	+	+
Увеличение селезенки	—	±
Печеночные «знаки»	—	±
Повышение температуры	—	±
Геморрагии	—	±
Внепеченочная патология	—	±
Повышение СОЭ	—	±
Уменьшение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов	—	±
Повышение глобулинов	—	±
Повышение АлАТ	В 2—4 раза	В 5—6 раз и больше

П р и м е ч а н и е. (—) — признаки отсутствуют, (±) — наблюдаются непостоянно, (+) — постоянны.

Хронический персистирующий гепатит рассматривают как доброкачественный процесс. Он характеризуется длительным многолетним течением без тенденции к прогрессированию, в частности без формирования цирроза печени. Однако эта характеристика не абсолютна, поскольку имеются указания о возможности трансформации персистирующего гепатита в активный с последующим развитием цирроза печени. По данным клиники А. Ф. Блюгера (1984), такой переход относительно чаще (до 10%) регистрируется при НВ_sAg-негативной форме болезни.

Основные проявления хронического персистирующего гепатита в сопоставлении с активным приведены в табл. 7. Хронический персистирующий гепатит явля-

ется вялотекущим процессом с большей частью мало-очерченными обострениями, спровоцированными интеркуррентными заболеваниями, грубыми нарушениями диеты (обильный стол, жирная пища, жареные блюда), употреблением спиртных напитков. Вне обострений самочувствие больных удовлетворительное. Меньшая часть больных предъявляют жалобы на быструю утомляемость, снижение трудоспособности, немотивированно плохое настроение, иногда легкие диспепсические расстройства, чувство тяжести в правом подреберье. Объективные изменения ограничиваются в основном умеренно выраженной гепатомегалией с плотноватой консистенцией печени. Селезенка не увеличена. Печеночные кожные «знаки» отсутствуют. Картина крови не изменена. Обострения проявляются ухудшением самочувствия, слабостью, снижением аппетита и толерантности к пищевым нагрузкам, желудочным дискомфортом, иногда болями в правом подреберье. Пальпация печени остается безболезненной. Вместе с тем больные часто реагируют на легкое поколачивание в области правого подреберья (ниже реберной дуги, на высоте глубокого вдоха). Обострения персистирующего гепатита редко сопровождаются желтухой. Общее содержание билирубина в сыворотке крови, как правило, не увеличено, и только иногда регистрируется относительное увеличение доли билирубинглиукуронида. Признаки холурии и ахолии отсутствуют. Белковый спектр крови мало изменяется, гипергаммаглобулинемия нехарактерна. Показатели белковых проб обычно в пределах нормы. Из биохимических показателей характерна гипертрансaminaземия, регистрируемая периодически, иногда почти постоянно. Отклонения энзимных тестов большей частью выражены умеренно — АлАТ в пределах 0,4—0,8 мкмоль/(с·л). Развитие или нарастание гипертрансaminaземии соответствует обострению болезни. Иногда регистрируются «биохимические» обострения, проявляющиеся исключительно повышением АлАТ. Вне обострений энзимные тесты в пределах нормы или остаются незначительно повышенными.

Для персистирующего гепатита В характерна длительная циркуляция в крови НВ_sAg. Его отмечают у 70—75% больных [Cossart Y. E., 1977, и др.]. Это было подтверждено в нашей клинике В. И. Парашенко и О. В. Корочкиной (1984). Согласно исследованиям нашего сотрудника Г. Н. Хестанова (1983), персистиро-

вание НВ_sAg часто сочетается с выявлением сенсibilизации к нему Т-лимфоцитов.

Эти данные подтверждают, что хронический персистирующий гепатит развивается в основном у лиц со слабым типом реагирования иммуноцитов, причем у них возникает не столько иммунитет к вирусу-возбудителю в понимании защитного механизма, сколько толерантность к нему.

Небезынтересно отметить, что хронический персистирующий гепатит, во всяком случае его НВ_sAg-позитивный вариант, как и хроническая латентная форма гепатита В, регистрируется у мужчин достоверно чаще, чем у женщин (см. гл. VI, табл. 15).

Хронический активный гепатит. Сравнительно с персистирующим, по всем параметрам — морфологической характеристике, патогенезу, клиническим проявлениям, исходам — представляет принципиально иной вариант болезни с тенденцией к прогрессированию и трансформации в цирроз печени, нередко с плохим прогнозом. Этому соответствует наименование болезни: хронический активный или агрессивный гепатит.

Хронический активный гепатит может быть разного этиопатогенеза, и это широко обсуждается в литературе [Апросина З. Г., 1981; Подымова С. Д., 1984; Schiff L., 1975; Kühn H. A., 1979, и др.]. В настоящей книге анализ ограничен только той формой, которая вызывается вирусами гепатита В, ни А, ни В. Хронический активный гепатит В формируется значительно реже, чем персистирующий. В наших наблюдениях он был установлен у 42 человек из числа 2644 переболевших гепатитом В, т. е. у 1,6%. Это совпадает с данными Латвийского гепатологического центра [Карташова О. Я. и др., 1981]. Сроки его развития после перенесенного острого гепатита варьируют в широких пределах, иногда достигая 10—20 лет [Апросина З. Г. и др., 1985].

Морфологически хронический активный гепатит, согласно Международной классификации болезней печени (1974, 1978), является по сути дела перипортальным гепатитом. Обширная круглоклеточная инфильтрация развивается не только по ходу портальных трактов, но и внедряется внутрь дольки с нарушением целостности пограничной пластинки. Архитектоника долек несколько изменена. Характерны деструктивные изменения в печени в виде «ступенчатых некрозов», развивающихся преимущественно по периферии долек и сочетающихся

с признаками фиброза [Безпрозванный Б. К. и др., 1976; Серов В. В., 1983].

Представления о патогенезе хронического активного гепатита, позволяющие понять его самопрогрессирующее течение, основываются на установлении первостепенной роли в его развитии аутоиммунных механизмов. Внедрение вируса гепатита В в гепатоцит и его интеграция с компонентами клетки наделяют их антигенными свойствами. Вырабатывающиеся к ним антитела реагируют с собственными печеночными клетками уже безотносительно к наличию или отсутствию в них вируса, что и определяет развитие непрерывного самопрогрессирующего процесса. Этому в значительной мере способствует наличие в антигенной мозаике НВ_sAg общих компонентов с антигенами клеток хозяина [Porper H., 1975; Bianchi L., 1980]. Выделение специфического липопротеида печени, входящего в состав мембран и микросом гепатоцитов человека [Meyer zum Buschenfelde К. Н., 1973—1976], обеспечило возможность объективной оценки аутоиммунных процессов, развивающихся в печени.

Наши исследования проводились с липопротеем печени человека, выделенным в лаборатории А. Ф. Блюгера [Титовский В. И. и др., 1979]. Это субклеточный компонент печени здорового человека, предположительно интактной мембраны гепатоцита. Повторный подсчет Т-лимфоцитов после 30-минутной инкубации сыворотки крови с раствором печеночного липопротеида позволяет оценить наличие или отсутствие сенсибилизации к нему иммунокомпетентных систем (методика Р. Felsburg, К. Edelman, 1977). О наличии сенсибилизации свидетельствует увеличение их количества на 10% и более сравнительно с исходным. При хроническом персистирующем гепатите сенсибилизация к липопротееду печени более чем у $2/3$ больных отсутствовала. С другой стороны, при активном гепатите была зарегистрирована у подавляющего большинства больных (табл. 8, $p < 0,05$). Причем, в отличие от тяжелых форм острого гепатита В, при которых сенсибилизация Т-лимфоцитов к печеночному липопротееду также регистрировалась, но всегда была кратковременной и по мере улучшения состояния больных исчезала, при хроническом активном гепатите она была устойчивой.

С другой стороны, как показано в таблице, сенсибилизация Т-лимфоцитов к НВ_sAg, наоборот, при перси-

Т а б л и ц а 8

Сравнительная частота антигензависимой сенсибилизации Т-лимфоцитов при хроническом персистирующем и активном гепатите В

Тип гепатита	Всего больных	Из них установлена сенсибилизация	
		к ЛПЧ*	к HBsAg
Персистирующий	52	15	31
Активный	29	24	10

* ЛПЧ — липопроteid печени человека.

Т а б л и ц а 9

Показатели иммунитета при хроническом активном и персистирующем гепатите В (средние величины)

Тип гепатита	Общее количество Т-лимфоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$)	Термостабильные Т-лимфоциты (%)	Теофиллиновый коэффициент
Персистирующий	$0,99 \pm 0,14$	$18,4 \pm 3,8$	$3,3 \pm 0,3$
Активный	$0,69 \pm 0,92$	$29,5 \pm 4,4$	$6,3 \pm 0,1$

стирующем гепатите наблюдалась значительно чаще, чем при активном. Это подтверждает принципиально разный патогенез формирования хронического активного и хронического персистирующего гепатитов. В отличие от персистирующего, развитие активного гепатита связано не со слабым, а скорее с сильным иммунным ответом. У больных хроническим активным гепатитом, развившимся после острого гепатита В, установлена прямая корреляция титра антител к печеночному липопротеиду и степени выраженности активности патологического процесса в печени [Edgington T., 1983]. Поэтому при оценке хронического течения гепатита В установление устойчивой сенсибилизации иммуноцитов к липопротеиду печени человека может служить важным дополнительным критерием подтверждения развития именно активного, а не персистирующего гепатита.

Для больных хроническим активным гепатитом характерны резко выраженные иммунологические сдвиги, по своей направленности и выраженности в значительной мере повторяющие таковые при тяжелом течении острой фазы гепатита В. Они существенно отличаются от результатов обследования больных хроническим персистирующим гепатитом (табл. 9).



Рис. 5. Результаты внутрикожной пробы с фитогемагглютинином у больных хроническим персистирующим (а) и хроническим активным (б) гепатитом.

1 — нормергия, 2 — гиперергия, 3 — гипергия.

Для характеристики иммунного ответа больных хроническим активным гепатитом существенное значение могут иметь результаты внутрикожной пробы с митогеном — фитогемагглютинином. По нашим наблюдениям, представленным на рис. 5, в данной группе больных преобладают повышенные показатели, соответствующие гиперергической реакции. С другой стороны, среди больных хроническим персистирующим гепатитом в основном регистрируются нормальные или сниженные показатели пробы, характеризующие гипергию.

Клинико-лабораторная характеристика хронического активного гепатита, получившая отражение в табл. 7, 8, 9 и на рис. 5, в основном соответствует быстро прогрессирующему течению болезни, которому собственно и присуща бурная иммунная реакция. Приходится, однако, учитывать, что хронический активный гепатит может иметь и медленно прогрессирующее течение. При таком варианте иммунологические сдвиги носят более умеренный характер, все же превосходя вялый иммунный ответ больных хроническим персистирующим гепатитом. Согласно имеющимся в литературе указаниям [Блюгер А. Ф., 1978; Chen M. et al., 1976], совпадающим с результатами наших наблюдений, эти два типа хронического активного гепатита — с быстрым и медленным прогрессированием — в значительной мере разграничиваются результатами индикации HB_sAg . Для первого характерны раннее исчезновение HB_sAg и его практическое отсутствие в фазу активного гепатита. Второй, наоборот, протекает с длительным персистированием HB_sAg . Первый наблюдается преимущественно у женщин 15—20 лет и постклимактерического возраста, т. е. в начале и конце репродуктивного периода, второй — у мужчин. Особенности клинико-лабораторной характеристики HB_sAg -негативного и HB_sAg -позитивного хронического активного гепатита иллюстрируются на рис. 6.

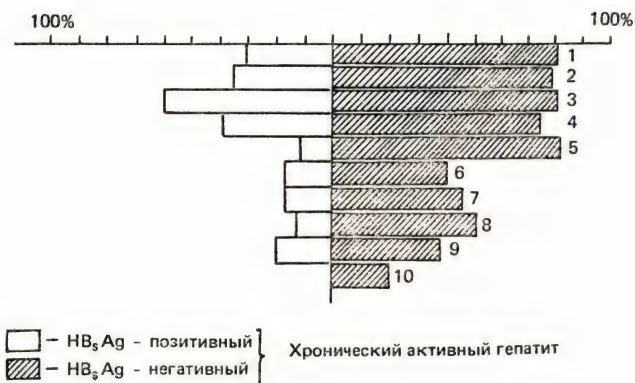


Рис. 6. Сравнительная характеристика HB_sAg-положительного и HB_sAg-негативного хронического активного гепатита В (по А. Ф. Блюгеру, 1978, с изменениями).

1 — желтуха; 2 — сосудистые «звездочки»; 3 — спленомегалия; 4 — лихорадка; 5 — внепеченочные системные поражения; 6 — непереносимость медикаментов; 7 — гипер-АлАТемия — больше 0,8 мкмоль/(с·л); 8 — гипербилирубинемия (больше 85 мкмоль/л); 9 — гипергаммаглобулинемия (больше 24 г/л); 10 — волчаночные (LE) клетки.

Клинические проявления HB_sAg-негативного варианта более манифестны. Течение быстро прогрессирующее, с формированием цирроза печени. Обострения длительные, ремиссии неполные. Общая продолжительность болезни не превышает 5—7 лет. Желтуха, увеличение селезенки, «печеночные» знаки (сосудистые «звездочки», пальмарная эритема и др.), склонность к геморрагиям (носовые кровотечения и др.) регистрируются у большинства больных. Наряду с несомненными признаками быстро прогрессирующей патологии печени, весьма характерны изменения со стороны других органов и систем — эндокринные расстройства (аменорея, кушингоидный синдром), акне, не связанные с приемом глюкокортикостероидов, артралгии, крапивница, гиперемия лица в виде «бабочки», напоминающей красную волчанку, синдром Сьегрена (сухость слизистых оболочек полости рта в сочетании с кератоконъюнктивитом и полиартритом), васкулиты, гломерулонефриты, фиброзирующий альвеолит («медовые соты» на рентгеновских снимках легких). Полисистемность проявляется и в нередком сочетании гепатита с сахарным диабетом, ревматоидным артритом, а также плохой переносимо-

стью медикаментов с различными проявлениями лекарственной болезни.

Лабораторные сдвиги соответствуют таковым при остром гепатите, а в сочетании с лихорадкой подтверждают выраженную общую воспалительную реакцию (гипергаммаглобулинемия, повышение СОЭ). Характерны также гипоальбуминемия, гематологические нарушения — анемия, лейкопения, тромбоцитопения разной степени выраженности. У 20—30% больных в крови обнаруживаются волчаночные (LE) клетки. Это послужило даже основанием для выделения люпоидного гепатита, ранее рассматриваемого как вариант системной красной волчанки, спровоцированной вирусным гепатитом. Однако, согласно современным представлениям, «волчаночноклеточный феномен» у больных хроническим активным гепатитом зависит от резко выраженной гипергаммаглобулинемии и его обнаружение не может служить подтверждением развития красной волчанки [Тареев Е. М., 1981]. У больных этой группы нередко выявляются ложноположительная реакция Вассермана, реакция Кумбса, другие неспецифические иммунологические тесты.

Клинические проявления НВ_sAg-положительного хронического активного гепатита более скудны. Желтуха в большинстве случаев отсутствует. Внепеченочные системные поражения других органов нехарактерны. Уровень гипертрансаминаземии существенно меньше. Продолжительность болезни неопределенная. Это весьма характерный для НВV-инфекции хронический гепатит с умеренной активностью процесса, как бы промежуточная форма между хроническим активным и хроническим персистирующим гепатитом.

Описаны и латентные формы хронического активного гепатита с морфологическим подтверждением перипортальных изменений в печени, при которых первые клиничко-лабораторные признаки болезни выявляются спустя длительный период после перенесенного острого гепатита В. Известно длительное многолетнее течение хронического активного гепатита со спонтанными ремиссиями, что объясняют переходом в неактивную стадию, процесс как бы «выгорает». С другой стороны, следует отметить, что НВ_sAg-положительный хронический активный гепатит может приобретать и быстропрогрессирующее течение [Апросина З. Г., 1981]. Таким образом, приведенные отличия НВ_sAg-положительного и НВ_sAg-

негативного вариантов хронического активного гепатита не абсолютны. Решающее значение для окончательного суждения о характере патологического процесса в печени имеет динамическое наблюдение за больными. Следует отметить, что, в отличие от хронического персистирующего гепатита, хронический активный гепатит, во всяком случае его HB_sAg-негативный вариант, преимущественно регистрируется среди женщин.

Хронический лобулярный гепатит. Соответствует не столько хроническому гепатиту как таковому, сколько незавершенному острому. Такую форму обозначают как острый гепатит затяжного течения, подострый, неизлеченный острый, продолжающийся более 6 мес от начала болезни [Логинов А. С. и др., 1975; Popper H., Schaffner F., 1975, Bradersen M., Kühn H. A., 1979]. А. Ф. Блюгер и соавт. (1981) характеризуют данную форму как хронический лобулярный, т. е. дольковый, гепатит. Это чисто морфологическое наименование, соответствующее преимущественному развитию воспалительной инфильтрации не по ходу портальных полей, а внутри долек [Patrick R. S., McGee J. O'D., 1980]. Подобная морфологическая картина в сочетании с некрозом гепатоцитов весьма характерна для острого гепатита В. Ее длительное сохранение — на протяжении 6 мес и более — и соответствует понятию хронического лобулярного гепатита.

Наряду с морфологическим подтверждением, важным критерием лобулярного гепатита является устойчиво высокий уровень трансаминаземии с 5—6-кратным превышением нормы. Лобулярный гепатит должен рассматриваться как промежуточная форма, которая может иметь разные исходы. По данным длительного (до 2—3 лет) наблюдения, у $\frac{2}{3}$ больных сформировались хронический персистирующий и активный гепатит (соответственно у 38 и 31 %) и только у $\frac{1}{3}$ наступило выздоровление [Блюгер А. Ф. и др., 1981]. В материалах Горьковского гепатологического центра острый гепатит В с продолжительностью течения свыше 6 мес и последующим выздоровлением был зарегистрирован у 5,4% больных.

Хронический холестатический гепатит. В классификацию хронических гепатитов вирусного генеза условно включают хроническую холестатическую форму [Подымова С. Д., 1975; Апросина З. Г., 1981]. Условность определяется тем, что холестатическая форма гепатита

В прогностически благоприятна, в конечном счете наступает выздоровление, эволюции в первичный билиарный цирроз печени не происходит. Однако длительность течения, превышающая 6 мес, позволяет говорить о хроническом холестатическом гепатите. Клинико-лабораторные проявления данной формы характеризуются длительным сохранением синдрома холестаза (см. гл. III).

Цирроз печени. Представляет собой конечную стадию морфогенеза прогрессирующего поражения печени. Основными отличиями являются распространенный фиброз с узловой перестройкой паренхимы печени, нарушение дольковой структуры печени, образование реконструктивных псевдодолек, состоящих из узлов регенератов. Эти изменения сочетаются с признаками продолжающегося некробиоза гепатоцитов, стимулирующего их регенерацию. Характерен диффузный воспалительный процесс с высокой фибропластической активностью. Согласно Международной классификации болезней печени (1974, 1978), разграничивают мелкоузловой (размеры узлов до 1 см) и крупноузловой (до 5 см в диаметре) цирроз печени. Это разграничение не абсолютно, поскольку микронодулярный тип может трансформироваться в макронодулярный, а при известной давности процесса признаки обоих типов нередко сочетаются между собой, т. е. развивается микро-макронодулярный или смешанный тип цирроза.

В клинической практике цирроз печени распознается, как правило, только в поздние стадии болезни. Сведения о его распространенности основываются главным образом на материалах аутопсий. Признаки цирроза печени обнаруживаются на вскрытиях примерно в 1 % случаев [Бондарь З. А., 1970; Ногаллер А. М., Юлдашев К. Ю., 1977; и др.], по данным отдельных публикаций — в 7—9% [Bethke B. A., Schubert G. E., 1984]. Согласно сводным материалам, в США после гепатита В цирроз печени с летальным исходом развился у 1,9% больных [Thaler H., Hilleman M. R., 1983]. Цирроз печени регистрируется чаще у мужчин, чем у женщин (3:1), преимущественно в возрасте старше 40 лет. По мнению некоторых авторов, на современном этапе заболеваемость циррозом печени растет [Подымова С. Д., 1984].

Цирроз печени, как и хронический гепатит, полиэтиологичен. Основными причинами его формирования яв-

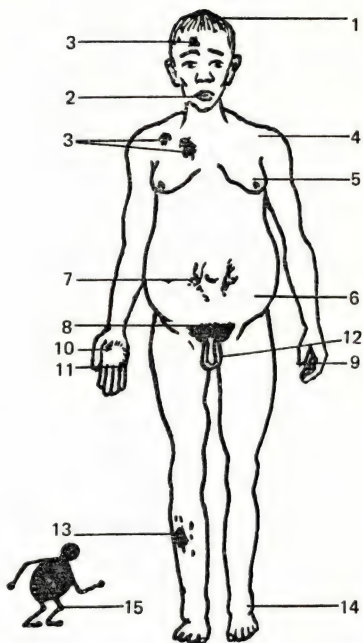
ляются поражения печени алкоголем и вирусные гепатиты типа В, ни А, ни В. К циррогенным факторам относят также длительный прием некоторых лекарственных средств, обладающих гепатотропным действием, а также застойную печень у больных с длительной недостаточностью кровообращения и пищевой дисбаланс (дефицит белков при высокой общей энергетической ценности). Примерно у $1/3$ больных причина развития цирроза печени остается неустановленной — идиопатический или криптогенный цирроз печени. Высокий удельный вес цирроза печени вирусного генеза (20—40%) определяет интерес инфекционистов к его распознаванию и поиску путей предупреждения.

Циррозу печени присуще длительное, большей частью многолетнее, течение, с постепенным началом и разными темпами прогрессирования. Развитию болезни способствуют повторные обострения, возникающие под влиянием видимых причин или спонтанно. Для начального периода характерны преимущественно субъективные проявления болезни. Больные отмечают быструю утомляемость, беспричинную слабость (астенический синдром), ухудшение аппетита, низкую толерантность к пищевым нагрузкам, другие диспепсические расстройства (диспепсический синдром), чувство тяжести или давящей боли в правом подреберье (болевого синдром), снижение либидо, у женщин — расстройства менструального цикла. Одной из ранних жалоб при алкогольном циррозе печени является изменение реакции на прием алкоголя — быстрое опьянение.

При объективном исследовании у больных отмечается увеличение размеров печени разной степени выраженности с уплотнением ее консистенции, четко пальпируемым краем, иногда неровной поверхностью. Примерно у половины больных регистрируется увеличение селезенки (гепатоспленомегалия). К общим проявлениям относятся прогрессирующее похудание и не находящий объяснения длительный субфебрилитет. Часто возникают повторные носовые кровотечения и другие проявления геморрагического синдрома. Характерны так называемые внешние знаки цирроза печени — сосудистые «звездочки» и «стрелки», пальмарная эритема, контрактура Дюпюитрена (чаще при алкогольном циррозе печени). Редут волосы на голове, выявляются симптомы «лакированных губ», «часовых стеклышек», «барабанных палочек», женский тип оволосения и гине-

Рис. 7. Внешние признаки цирроза печени.

1 — редкие волосы; 2 — «лакированные» губы; 3 — сосудистые «звездочки» и «стрелки»; 4 — сухая кожа с землистым оттенком; 5 — гинекомастия; 6 — увеличенный живот, метеоризм, асцит; 7 — расширенные вены передней стенки живота; 8 — оволосение по женскому типу; 9 — изменения ногтей: «барabanные палочки», «часовые стеклышки», трофические расстройства; 10 — «печеночные» ладони, пальмарная эритема; 11 — контрактура Дюпюитрена; 12 — атрофия яичек; 13 — геморрагии; 14 — пастозность голеней; 15 — «фигура паука» (большой живот при худых руках и ногах).



комастия у мужчин (рис. 7). Желтуха и синдром портальной гипертензии (расширенные венозные коллатерали на животе, метеоризм, асцит), фиксируются несколько позже. В более поздний период нередко отмечаются также пастозность и отечность голеней.

При лабораторном обследовании у больных выявляется анемия, как правило, гипохромного микроцитарного типа, часто в сочетании со снижением количества тромбоцитов и лейкоцитов. Эти признаки характеризуют развитие гиперспленизма, под которым понимают депонирование крови в селезенке с ускоренным распадом форменных элементов. Гиперспленизм часто, но не всегда, сочетается со значительной спленомегалией. У некоторых больных спленомегалия и гиперспленизм, особенно при наличии анемии, становятся ведущими проявлениями цирроза печени. В этом случае степень увеличения селезенки особенно велика. При выраженной тромбоцитопении у больных развивается геморрагический синдром (множественные синяки, кровоточивость десен, носовые кровотечения и др.). В более ранний период такую форму цирроза печени выделяли под названием болезни (синдрома) Банти или спленомегалического цирроза.

С большим постоянством при циррозах печени регистрируется увеличение СОЭ, отражающее прогрессирующую диспротеинемию. Это подтверждается результатами исследования белкового спектра крови и осадочных проб. Гипертрансаминаземия в основном соответствует обострениям (обычно в пределах 2—4-кратного превышения). Гипербилирубинемия наблюдается в желтушном периоде и чаще выражена умеренно. Из дополнительных методов особенно важны исследования коагулограммы (снижение уровня прокоагулянтов) и хромодиагностических проб (замедление клиренса бромсульфалеина, индоцианина зеленого), подтверждающие характерное для цирроза печени нарушение поглотительно-экскреторной функции печени.

Приведенные клинико-лабораторные признаки в своей совокупности диагностически достаточно информативны и большей частью позволяют распознать формирование цирроза печени. При необходимости осуществляется морфологический контроль. Комплексный анализ результатов обследования больных, наряду с решением задачи диагноза, включает не менее обязательную оценку степени компенсации и активности процесса. Согласно принятой классификации, выделяют 3 последовательные стадии цирроза печени — компенсации, субкомпенсации и декомпенсации. Они разграничиваются степенью выраженности печеночной недостаточности и синдрома портальной гипертензии. В *стадию компенсации* самочувствие остается удовлетворительным, больные за помощью не обращаются, что затрудняет возможность раннего распознавания болезни. Компенсированный цирроз печени может быть установлен только морфологически при целенаправленном обследовании «групп риска» (затяжной и хронический активный гепатит, алкогольные гепатопатии). *Стадия субкомпенсации* знаменуется появлением характерных для цирроза печени жалоб больного. Объективные клинические симптомы, кроме гепатомегалии или гепатоспленомегалии: похудание, внешние «печеночные» знаки, субфебрилитет — выражены незначительно. Это относится и к лабораторным сдвигам — небольшая гипоальбуминемия, нерезкие отклонения в осадочных пробах, некоторое повышение энзимных тестов. Результаты клинико-лабораторного обследования часто неопределенные и требуют морфологического подтверждения. Очерчен, по существу, только *декомпенсированный цир-*

роз печени, при котором выражены желтуха, портальная гипертензия, геморрагический синдром, гиперспленизм, имеются значительные биохимические сдвиги. Приходится учитывать, что при далеко зашедшем циррозе нередко происходит уменьшение размеров печени с выраженной ее деформацией.

Важным показателем активности цирроза печени является высокая интенсивность мезенхимально-воспалительного синдрома, свидетельствующая о продолжающемся прогрессировании процесса. Для активной фазы цирроза печени, как и для хронического активного гепатита, характерны температурная реакция, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, подъем иммуноглобулинов всех классов (G, M, A), высокий уровень гипертрансаминаземии, сенсibilизация иммунцитов к печеночному липопротейду, подтверждающая участие в прогрессировании процесса аутоиммунных механизмов. Степень выраженности гепатомегалии (гепатоспленомегалии) не характеризует активность цирроза печени. Подтверждением активности процесса служат также соответствующие патоморфологические изменения, обнаруживаемые в биоптатах печени. В неактивную фазу практически все клинико-лабораторные и морфологические отклонения выражены незначительно.

Известное сближение клинических проявлений хронического активного гепатита и активной фазы цирроза печени, конечно, ни в какой мере не свидетельствует об их идентичности. Хронический активный гепатит и цирроз печени отличаются принципиально разными патологическими процессами в печени, что предельно четко подтверждается морфологическими исследованиями. Вместе с тем, как показывает практический опыт, они могут сочетаться между собой [Блюгер А. Ф., Новицкий И. Н., 1984; Григорьев П. Я., Яковенко Э. П., 1985]. Это получило отражение в рекомендациях выделять сочетанную форму — «цирроз печени с активным гепатитом» или «хронический активный гепатит в фазе цирроза печени». Данная форма, собственно, и соответствует понятию активного цирроза печени. Активность процесса и степень компенсации большей частью взаимосвязаны.

Активный цирроз печени чаще всего является декомпенсированным. Однако этот параллелизм не абсолютен. Например, при так называемом «выгоревшем циррозе печени» воспалительный процесс позади, при-

знаки активности отсутствуют, а декомпенсация, в частности портальная гипертензия, выражена.

Важнейшей задачей комплексного клинико-лабораторного обследования больных циррозом печени является своевременное распознавание осложнений. Наиболее частыми грозными осложнениями, определяющими летальность при циррозе печени, являются энцефалопатия с развитием печеночной комы и профузные кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Прогностически особенно неблагоприятны повторные кровотечения [Пациора М. Д. и др., 1977]. При циррозе печени происходит варикозное расширение и нижней геморроидальной вены с угрозой кишечных кровотечений, которые, однако, носят ограниченный характер. К осложнениям цирроза печени, в том числе вирусного происхождения, относятся присоединение вторичной бактериальной инфекции (пневмония, сепсис, перитонит), развитие прогрессирующей печеночно-почечной недостаточности (гепаторенальный синдром), а также трансформация цирроза печени в цирроз-рак.

Результаты комплексного обследования больных с уточнением ведущих синдромов (портальная гипертензия, гиперспленизм), степени компенсации, активности процесса, наличия осложнений должны получить отражение при формулировке окончательного диагноза цирроза печени.

Прогнозирование угрозы хронизации. В клинической практике прогнозирование угрозы развития хронического гепатита и цирроза печени после острых вирусных гепатитов представляет одну из важнейших задач. Ее решение является неременным условием для поиска путей превентивной терапии, направленной на предупреждение формирования хронических форм или, по крайней мере, замедление их прогрессирования. Угрозу хронизации в большей или меньшей степени определяют самые различные факторы. Конечно, не все они могут явиться критериями для прогнозирования. Исход гепатита, как правило, является результирующим совокупного влияния многих, в известной мере разнонаправленных, факторов. В настоящем разделе обсуждены факторы, учет которых особенно важен для прогнозирования угрозы хронизации острых гепатитов. При этом, наряду с литературными материалами, мы руководствовались прежде всего опытом Горьковского гепатологического центра.

Э т и о л о г и я. Хронизация процесса, как уже было отмечено, в основном возникает при гепатитах В и ни А, ни В. Однако это совершенно не означает, что диагноз острого гепатита В и ни А, ни В обязательно предопределяет угрозу хронизации. У подавляющего большинства больных наступает полное выздоровление. Риск хронизации существенно возрастает при наличии сопутствующей дельта-инфекции. Длительное сохранение дельта-фактора рассматривают как важный показатель возможности трансформации острого гепатита В в хронический [Rizzetto M. et al., 1982]. Аналогичное влияние оказывает злоупотребление алкоголем [Дунаевский О. А., Макаров В. К., 1984].

И с х о д н а я х а р а к т е р и с т и к а б о л ь н ы х. Представляет наиболее раннюю информацию, получаемую при первичном обследовании больных. Этим определяется уже априорный интерес к ее оценке. Пол, возраст, наличие и характер предшествовавших и сопутствующих заболеваний, наконец, сроки госпитализации, давность болезни, поведение больных на догоспитальном этапе (режим, питание), конечно, оказывают определенное влияние на последующее течение гепатита и его исход. Однако эти показатели сами по себе не предопределяют угрозу хронизации гепатита и не могут рассматриваться как критерии прогнозирования. Исключение составляют сопутствующие заболевания, протекающие с выраженным угнетением иммунного ответа: системные болезни крови, коллагенозы, некоторые наследственные заболевания, указания о длительном применении иммунодепрессантов, в том числе глюкокортикостероидов, и наличие предшествовавшей патологии печени, в частности алкогольного генеза.

Х а р а к т е р и с т и к а о с т р о й ф а з ы г е п а т и т а. Тяжесть течения острого гепатита не позволяет прогнозировать исход болезни, поскольку хронизация после легких форм, в том числе безжелтушных, наступает даже чаще, чем после тяжелых. Согласно материалам Института вирусологии АМН СССР, формирование незавершенного гепатита обратно пропорционально тяжести его течения. Массивная гибель инфицированных гепатоцитов в острую фазу болезни обуславливает тяжесть течения, но, вместе с тем, способствует более полной элиминации вируса [Кетиладзе Е. С. и др., 1985]. Данная зависимость относится в основном к частоте формирования хронического персистирующего

гепатита. Развитие хронического активного гепатита наблюдается относительно чаще после тяжелых форм болезни, по данным Е. П. Шуваловой (1984) — у 13,5%. При оценке острой фазы гепатита приходится учитывать, что некоторые методы лечения могут способствовать хронизации процесса. Такая зависимость установлена, в частности, при применении глюкокортикостероидов (см. гл. IX).

Характер реконвалесценции. Оценка состояния реконвалесцентов при выписке и на протяжении первых 3 мес диспансерного наблюдения, сравнительно с характеристикой острой фазы гепатита, дает существенно бо́льшую информацию для прогнозирования отдаленного исхода. Согласно нашим материалам, установление затянувшейся реконвалесценции после перенесенного гепатита В всегда заслуживает большого внимания (табл. 10).

Т а б л и ц а 10

Исходы острого гепатита В при разном течении реконвалесценции

Реконвалесценция	Всего больных	Выздоровление	Хронизация
Нормальная	1708	1670 (97,8%)	38 (2,2%)
Затянувшаяся	288	244 (84,8%)	44 (15,2%)

Статистический анализ подтвердил достоверность отмеченных различий ($p < 0,05$). Прогностически наиболее неблагоприятной оказалась группа больных, у которых наблюдалась затянувшаяся реконвалесценция после легких форм гепатита В. Из 55 больных данной группы хронический гепатит (в основном персистирующая форма) развился у 30 человек, т. е. более чем у половины (54,5%). В аналогичной по тяжести группе больных, но с нормальной реконвалесценцией хронизация отмечалась несравненно реже (у 9 из 205 человек, т. е. лишь у 4,4%). Среди больных со среднетяжелой формой гепатита В с затянувшейся реконвалесценцией хронический гепатит также наблюдался чаще, чем при нормальном течении восстановительного периода. Однако в данной группе различия были менее выраженными, показатели частоты хронизации составили соответственно 5, 3 и 1,9%. Возможно, это следует объяснить большей продолжительностью восстановительного периода после среднетяжелых форм гепатита В и, в связи

с этим, менее четким разграничением затянувшейся и нормальной реконвалесценции. Таким образом, наши материалы подтверждают указания Г. И. Силоновой (1982) о том, что больные гепатитом В с затянувшейся реконвалесценцией, особенно после легких форм болезни, должны быть отнесены к группе риска хронизации процесса.

С другой стороны, подчеркнем, что остаточные явления (постгепатитная гепатомегалия) так же, как и внепеченочные осложнения (поражение желчных путей, поджелудочной железы), критериями прогнозирования угрозы хронизации процесса не являются. Сравнительный анализ материалов показал, что частота формирования хронических форм гепатита В в этих группах больных была примерно такой же, как и среди остальных больных.

З а т я ж н о е т е ч е н и е. У больных с затяжным течением гепатита В угроза развития хронического гепатита была особенно большой. Согласно многолетним наблюдениям, проводившимся в Горьковском гепатологическом центре, после затяжного течения хронический гепатит сформировался более чем у $2/3$ больных (68,4%). За тот же период времени при обычном циклическом течении гепатита В хронизация процесса была зарегистрирована только у 4,5% больных (В. С. Шмелева, В. И. Парашенко). При выявлении в восстановительном периоде признаков затяжного персистирующего гепатита в дальнейшем большей частью формировался хронический персистирующий гепатит. Затяжной активный гепатит чаще превращался в хронический активный гепатит. Больные рецидивирующим гепатитом занимали в этом отношении промежуточное место, у них формирование хронического персистирующего и активного гепатита наблюдалось с примерно равной частотой.

Биохимические показатели. Первостепенное значение динамического контроля за энзимными тестами в прогнозировании хронизации процесса, по существу, уже было обсуждено, поскольку именно устойчивая гипертрансаминаземия является основным критерием установления затянувшейся реконвалесценции и затяжного течения гепатита В. Существенное прогностическое значение имеет также учет динамики изменений белкового спектра крови. Sh. Sherlock (1976) предлагает для прогнозирования угрозы развития хронического активного гепатита обращать внимание на рано появляющуюся

юся и прогрессирующую гипергаммаглобулинемию, а также устойчивое выявление в крови α -фетопротеина. Прогностически информативны и длительно сохраняющиеся низкие показатели сулемового титра, подтверждающие устойчивую диспротеинемию. Согласно наблюдениям нашей клиники [Куксенков Е. С., Салеев Г. А., 1976], важным дополнительным показателем полноты выздоровления после гепатита В может служить динамика функциональных хромодиагностических проб с бромсульфалеином (БСФ) и индоцианином зеленым (ИЦЗ). Отсутствие нормализации этих тестов (БСФ — 5%, ИЦЗ — 4 мин) в течение 6 мес диспансерного наблюдения за больным указывает на сохраняющуюся функциональную недостаточность печени, что косвенно свидетельствует о хронизации патологии печени.

Специфические маркеры. Для прогноза отдаленных исходов гепатита решающее значение имеет не сам факт обнаружения маркеров вируса В, а данные динамического контроля. В частности, высокоинформативен учет продолжительности циркуляции свободного HB_sAg . Согласно нашим наблюдениям, сохранение в крови HB_sAg свыше 30 дней от начала болезни может рассматриваться как критерий хронизации процесса, в частности формирования хронического (персистирующего) гепатита. Согласно материалам НИИ эпидемиологии и инфекционных болезней (Киев), этот срок несколько возрастает при тяжелых формах болезни [Фролов А. Ф. и др., 1984]. Столь длительная HB_s -антигенемия может рассматриваться как затянувшаяся по аналогии с затянувшейся реконвалесценцией. По данным нашей сотрудницы О. В. Корочкиной, при сохранении HB_sAg свыше 30 дней хронический персистирующий гепатит развился в дальнейшем у 24,4% больных, а свыше 60 дней — у 40,3% больных. Отметим, что в наших наблюдениях при персистировании HB_s -антигенемии свыше 3 мес клинически манифестная или латентная форма хронического персистирующего гепатита была установлена у всех без исключения больных (табл. 11).

Информативность оценки динамики HB_s -антигенемии существенно возрастает при одновременной индикации HB_eAg . Обнаружение HB_eAg свидетельствует о продолжающейся репликации вируса, что подтверждает угрозу прогрессирования инфекционного процесса (инфекционная, репликативная форма HB_s -антигенемии). Так, в нашей клинике Н. Е. Волским было

показано, что при обнаружении HB_eAg на 2-м месяце болезни хронический персистирующий гепатит развился почти у половины больных. Важное прогностическое значение HB_e -антигенемии убедительно подтверждается на примере перинатального гепатита В [Кетиладзе Е. С. и др., 1984]. У детей, рожденных от HB_e -позитивных матерей, как правило, формируется хронический персистирующий гепатит, причем часто даже без предшествующей острой фазы болезни, так называемый первичный хронический гепатит.

Т а б л и ц а 11

**Прогностическое значение HB_e -антигенемии
при разной ее продолжительности**

HB_e -антигенемия	Продолжительность (дни болезни)	Прогностическая оценка
Типичная Затянувшаяся Персистирующая	В пределах 30 Свыше 30 Более 3—6 мес	Прогноз не отягощен Угроза хронизации Наличие латентной или манифестной фор- мы хронического ге- патита

С другой стороны, отрицательные результаты индикации HB_eAg и появление анти- HB_e подтверждают прекращение активной репликации вируса. В этом случае персистирование HB_eAg соответствует способности вируса «встраиваться», интегрировать с геномом гепатоцитов с продолжающейся экспрессией вирусспецифических белков, в частности HB_eAg , но без клинической манифестации болезни (интегративная, нерепликативная форма HB_e -антигенемии). Персистирование HB_eAg свидетельствует об иммунологической толерантности заболевшего, не обеспечивающей элиминацию вируса. Представление о гепатите В как об интегративной инфекции впервые было сформулировано академиком В. М. Ждановым (1975—1976). Важно подчеркнуть, что, несмотря на прекращение активной репликации вирусных частиц, длительное многолетнее персистирование HB_eAg не может оцениваться как «невинное». За последние годы появились указания о том, что в экстремальных условиях интегративная HB_e -антигенемия может трансформироваться в клинически манифестный хронический гепатит [Nanington J., 1981]. Наконец, именно интегративная форма HB_e -антигенемии играет

основную роль в канцерогенезе первичного рака печени [Anderson M. G., Murray-Lyon I. M., 1985].

Иная динамика HB_sAg и HB_eAg наблюдается у больных, у которых в дальнейшем формируется хронический активный гепатит (HB_sAg -негативный). Для данной группы персистирование антигенов нехарактерно. Циркуляция HB_sAg и HB_eAg в крови большей частью прекращается в обычные или даже более ранние сроки. Нередко уже в острую фазу болезни регистрируются анти- HB_s и анти- HB_e . В наших наблюдениях это было зарегистрировано у $1/3$ больных с последующим развитием хронического активного гепатита. Зарубежные авторы придают прогностическое значение длительному сохранению (свыше 45 дней) анти- HB_e класса IgM [Sherlock Sh., 1984]. Важным критерием угрозы быстрого прогрессирования хронического гепатита В считают обнаружение дельта-фактора.

Неспецифические показатели гуморального иммунитета. При отсутствии возможности исследования специфических антител следует фиксировать внимание на сроках нарастания уровня иммуноглобулинов разных классов, определяемых по Манчини. Отсутствие повышения содержания IgM при первичном обследовании, их накопление уже после кризиса наблюдается в основном у больных, у которых в дальнейшем развивается хронический персистирующий гепатит. Другим ориентировочным критерием угрозы хронизации, согласно нашим материалам, может служить устойчивость высокого уровня IgG, сохраняющегося в восстановительном периоде.

Определенное значение в прогнозировании хронического активного гепатита В может иметь контроль за содержанием циркулирующих иммунных комплексов, дополняющих оценку активности антителообразования. Наиболее информативен учет HB_sAg -специфических иммунных комплексов [Theofiloponeas A. N., Dixon F. J., 1979; Muska A. et al., 1984]. Ориентировочную информацию можно получить при определении общего содержания иммунных комплексов методом преципитации в полиэтиленгликоле. Согласно данным нашей сотрудницы А. И. Цыбасовой, содержание циркулирующих комплексов свыше 10 ЕД (при норме $1,3 \pm 0,18$ ЕД) указывает на угрозу формирования хронического активного гепатита. Важно отметить, что у больных, у которых в дальнейшем развивается персистирующий гепатит, уровень

иммунных комплексов существенно меньше ($5 \pm 1,2$ ЕД).

Показатели клеточного иммунитета. Важность учета дефекта Т-лимфоцитарной реакции в прогнозировании хронизации процесса при гепатите В подчеркнул недавно на симпозиуме в Москве (1984) С. J. Тгеро. Причем, согласно нашим наблюдениям, как и при оценке специфических маркеров, основное значение имеет не столько характеристика сдвигов при первичном обследовании больных, сколько их динамика на протяжении острой фазы болезни и в периоде ранней реконвалесценции. Угрозе хронизации соответствует устойчивый характер Т-лимфопении с нарушением дифференцировки иммуноцитов, сохранением сенсибилизации к НВ_sAg и (или) липопротеиду печени человека без отчетливой тенденции к нормализации. При этом, как уже было отмечено, установлены существенные различия в критериях прогнозирования формирования хронического активного и персистирующего гепатита.

Иммуногенетические критерии. Установление зависимости течения и исходов гепатита В от особенностей иммунного ответа заболевших определяет прогностическое значение учета их генетического фенотипа. В наблюдениях нашей сотрудницы Е. Б. Малышевой генотипический фон определялся по данным распределения антигенов гистосовместимости (Human Leucocyte Antigen, HLA). Эти антигены, как полагают, сцеплены с Ig-генами (Immune Response Gene), как раз детерминирующими силу иммунного ответа [Петров Р. В. и др., 1981], и рассматриваются в клинической иммуногенетике как наиболее информативные маркеры генотипического фона. Для типирования HLA использован микрометод лимфотоксической пробы с идентификацией результатов иммунными сыворотками Кировского института гематологии и переливания крови МЗ РСФСР (руководитель лаборатории канд. мед. наук Г. А. Зайцева). В согласии с другими авторами, было установлено, что слабый иммунный ответ, не обеспечивающий адекватную ответную реакцию, достоверно чаще ассоциируется с антигенами гистосовместимости HLA-B18, BW35, В-7. С другой стороны, сильный тип иммунного ответа сочетался с антигеном HLA-B8 [Тананов А. Т., Голосова Т. В., 1980; Логинов А. С. и др., 1981; Тульчинская Т. А., 1982]. Первая группа больных гепатитом В была отнесена к группе риска формирования перси-

стирующего, вторая группа — угрозы развития хронического активного гепатита (НВ_sAg-негативного) и наклонности к аутоиммунным реакциям.

Морфологический контроль. Для прогнозирования исходов гепатитов В, ни А, ни В определенное значение может иметь морфологический контроль биоптатов печени. Стабилизация признаков портального и перипортального гепатита подтверждает формирование хронического персистирующего или активного гепатита. Приходится, конечно, учитывать, что близкие морфологические изменения могут соответствовать лобулярному гепатиту, и в этом случае возможно их обратное развитие в течение 2-летнего периода. Кроме того, динамический морфологический контроль требует повторных пункционных биопсий печени и поэтому может быть реализован по строго ограниченным показаниям.

Одномерная эхогепатоскопия. Для своевременного распознавания, а в известной мере и прогнозирования, хронизации процесса может быть использовано ультразвуковое исследование печени на отечественном аппарате ЭХО-11. Этот метод получил применение в педиатрической практике [Гользанд И. В., Чурсин В. И., 1979], а в нашей клинике — при обследовании взрослых [Парашенко В. И., 1983]. Нормальная эхогепатоскопическая картина печени (рис. 8, а) характеризуется наличием высоких, правильной формы сигналов, образующихся при отражении ультразвукового луча от капсулы печени в местах его входа (передняя стенка) и выхода (задняя стенка). На линии развертки между этими сигналами появляются редкие, низкой амплитуды остроконечные импульсы с крутыми фронтами. Редкие сигналы возникают от сосудов и желчных протоков. Паренхима печени в акустическом отношении однородна, «беззвучна».

В нашей практике первая контрольная эхогепатоскопия проводилась непосредственно перед выпиской больных гепатитом из стационара. Если регистрируемые кривые свидетельствовали о сохранении остаточных отклонений, присущих острой фазе гепатита (рис. 8, б, — увеличение частоты и высокая амплитуда импульсов от внутренних структур печени), исследование повторяли в процессе диспансерного наблюдения за реконвалесцентами до полной нормализации изменений. Эхогепатоскопия в восстановительном периоде гепатита проводилась у всех реконвалесцентов с клиническими или

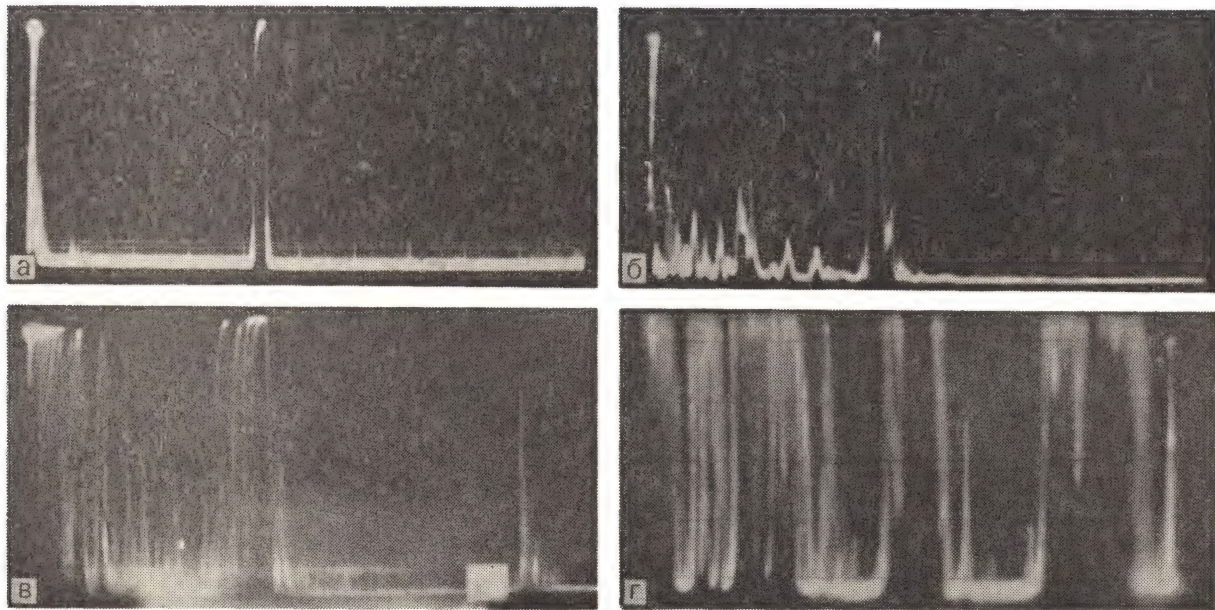


Рис. 8. Эхогепатограммы больных вирусными гепатитами в сопоставлении с нормой.
а — здорового человека; б — больного гепатитом в острую фазу болезни; в, г — при развитии хронизации процесса.

биохимическими признаками затяжного течения. Критерием хронизации процесса служило появление эхосигналов, характерных для хронической патологии печени. Они отличались от изменений, регистрируемых в острую фазу, более высокой амплитудой импульсов (весьма близкими к комплексам, регистрируемым от капсулы печени) и имели расположение по всей линии развертки (рис. 8, в). Наиболее выраженные отклонения фиксируются при формировании цирроза печени. Распространенное фиброзирование ткани печени приводит к появлению частых высокоамплитудных эхосигналов (рис. 8, г).

Стабилизация, тем более прогрессирование, эхогепатоскопических отклонений служит основанием для проведения контрольной пункционной биопсии печени. При этом данные ультразвукового исследования (3-кратно повторенные) позволяют провести коррекцию места пункции, сделать ее прицельной [Greiner L., Franken F. H., 1983]. Это имеет несомненные преимущества сравнительно с общепринятой практикой «слепой» пункционной биопсии печени. Морфологическое исследование биоптатов печени является своего рода арбитражным методом контроля наличия или отсутствия формирования хронического гепатита.

В заключение настоящего раздела подчеркнем, что прогнозирование угрозы хронизации процесса после острого гепатита следует проводить с учетом всей совокупности приведенных критериев. Это определяет надежность прогноза. В условиях широкой клинической практики не все критерии доступны. Для этого большей частью требуются дополнительные консультации и обследование больных в условиях специализированных гепатологических центров и гепатитных отделений крупных инфекционных больниц.

Гепатома. Гепатому рассматривают как конечное звено хронического варианта гепатита В, протекающего по типу «медленной инфекции» с интеграцией вируса с геномом гепатомитов [Sherlock Sh., 1981; Maupas P., Melnick J. L., 1981 и др.]. Гепатома или гепатоцеллюлярная карцинома представляет собой первичную неметастатическую опухоль, происходящую из печеночных клеток, и вместе с холангиомами (опухоли, происходящие из клеток внутрипеченочных желчных протоков) и гепатохолангиомами (опухоли смешанного происхождения) описывается под объединяющим наименованием

первичного рака печени. Удельный вес гепатомы в составе первичного рака печени составляет 70—80%. Поэтому при обсуждении проблемы первичного рака печени имеют в виду прежде всего гепатомы. В СССР, как и в других странах Европы, первичный рак печени относится к редким заболеваниям, сравнительно с метастатическими опухолями печени регистрируется 1:36 [Петровский Б. В. и др., 1972]. Правда, на современном этапе частота первичного рака печени заметно увеличивается. Так, например, в Италии с 1958 по 1982 г. она возросла в 8 раз [Bartolini F. et al., 1984].

Ведущий механизм развития гепатомы видят в многолетнем персистировании в гепатоцитах вируса гепатита В, в конечном счете и приводящем к их малигнизации. Другие факторы: дефицит белков, хронический алкоголизм, употребление арахиса, содержащего афлатоксины, длительное применение некоторых медикаментов (андрогены, цитостатики), повторные микротравмы печени — могут способствовать канцерогенезу и рассматриваются как кокарциногены, т. е. предрасполагающие факторы [Мухин А. С., Еремеева Е. П., 1983; Blumberg B. S. et al., 1975]. Зависимость гепатомы от вируса гепатита В получила широкое подтверждение на основе исследования специфических маркеров [Maupas P., Melnick J. L., 1981; Deinhardt F., Gust J. D., 1982; Blumberg B. S., London W. T., 1982]. Прежде всего была установлена совпадающая нозогеография распространения гепатомы и НВ_s-антигемии. В эндемичных регионах мира, к которым относится и СССР, частота гепатомы составляет 1—3 на 100 000 населения. С другой стороны, на эндемичных по гепатиту В территориях (тропическая Африка, Юго-Восточная Азия, Океания) этот индекс достигает 150/100 000. Наибольший риск формирования гепатомы установлен среди лиц, ставших носителями НВ_sAg от рождения в результате перинатального заражения или инфицировавшихся в раннем детстве. Именно среди этой категории носителей преимущественно развивается не инфекционная, а интегративная форма НВ_s-антигемии, при которой инфекционный процесс переключается на нерепликативную фазу. При морфологическом исследовании биоптатов печени у них нередко обнаруживаются матово-стекловидные гепатоциты, представляющие разновидность дисплазии клетки, прогрессирование которой приводит в конечном счете к ее малигнизации [Hadziyannis J.,

1981]. Sh. Sherlock (1983) рассматривает длительную интеграцию вируса В с геномом гепатоцита как «потенциальный предвестник первичного рака печени». Убедительным доказательством зависимости гепатомы от вируса гепатита В является также получение перевиваемой культуры ее клеток, продуцирующих HB_sAg [Жданов В. М., 1984].

Гепатома обычно регистрируется уже в зрелом возрасте, старше 40—50 лет. У большинства больных (по данным В. S. Blumberg — у 80%) к этому времени успевает сформироваться цирроз печени или хронический гепатит. Следовательно, опухолевый процесс возникает в патологически измененных печеночных клетках. Это соответствует сформулированному Е. М. Таревым понятию цирроза-рака печени, широко известному в клинической практике, причем частота формирования гепатомы на фоне цирроза печени, особенно в сочетании с многолетней HB_s-антигемией, возрастает в десятки раз [Sherlock Sh., 1984]. Гепатома развивается несравненно чаще у мужчин, чем у женщин (на некоторых территориях в 15—18 раз), что соответствует повсеместно отмечаемой преимущественной частоте HB_s-антигемии среди мужчин. У подавляющего большинства больных, у которых гепатома развилась на фоне цирроза печени, HB_sAg был обнаружен не только в крови, но и в ткани печени. Этому факту придают важное значение в объяснении механизма канцерогенеза, видят в нем подтверждение «встраивания» вируса гепатита В в геном гепатоцитов [Nayak N. et al., 1977; Omata M. et al., 1979]. Такие интегрированные осколки вируса В находят в гепатоцитах у больных гепатомой, у которых HB_s-антигемия прекратилась и наступила сероконверсия [Thomas H. C., 1983].

Распознавание гепатомы, особенно на ранних этапах ее развития, часто представляет весьма сложную задачу. Сложность обусловлена разнообразием клинических форм первичного рака печени. Это зависит от наличия одного солитарного или множественных узлов, чаще локализующихся в правой доле печени. Возможно внепеченочное метастазирование с поражением лимфатических узлов преимущественно в области ворот печени, брюшины, легких. Особые трудности возникают при диффузной форме гепатомы, соответствующей циррозу-раку, в связи с близостью симптоматики с «чистыми» формами цирроза печени. Вместе с тем в хирургической

литературе возможность оказания помощи при всех формах первичного рака печени рассматривается в прямой зависимости от сроков их распознавания [Гранов А. М., Петровичев Н. Н., 1977; Журавлев В. А., 1980].

Наиболее характерным клиническим признаком развития гепатомы является быстро прогрессирующее увеличение печени, иногда достигающей огромных размеров и занимающей всю правую, а часто и левую половину живота. Печень каменистой плотности, при пальпации болезненна. Поверхность может быть гладкой (при диффузной форме или наличии солитарного узла) или бугристой (при множественных узлах). Гепатомегалия практически всегда сопровождается упорными тупыми болями в правом подреберье, ощущением тяжести, давления в правой половине живота. Больные иногда образно характеризуют это ощущение, как чувство инородного тела, как «кирпич» в животе. В отличие от постоянной и рано развивающейся гепатомегалии, увеличение селезенки — признак факультативный и поздний.

Из других симптомов достаточно постоянны диспепсические расстройства, быстро прогрессирующее похудание, субфебрилитет, а иногда и высокая лихорадка (при распадающейся опухоли), увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз, анемия. Довольно типичен бледно-серый («землистый») оттенок кожи. Желтуха — поздний и непостоянный признак, чаще соответствующий уже метастазированию опухоли в ворота печени. Показатели АЛАТ и АсАТ большей частью повышены не более чем в 2—3 раза. Из энзимных тестов более информативен контроль за экскреторными ферментами (щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза). Уровень щелочной фосфатазы при первичном раке печени закономерно повышается даже при отсутствии желтухи. В поздней стадии иногда возникает гипогликемия, клинически проявляющаяся слабостью и головокружениями.

Если развивается цирроз-рак, то выявляются клинические симптомы и лабораторные сдвиги, характерные для цирроза печени,— внешние «знаки», эндокринные расстройства, признаки портальной гипертензии, в частности асцит, геморрагический синдром, гипопротейнемия, гипергаммаглобулинемия. Трансформация в гепатому клинически иногда проявляется быстро развивающейся выраженной декомпенсацией хронического ге-

патита (цирроза печени) — болями в животе, прогрессирующей потерей массы тела, вплоть до развития кахексии [Хазанов А. И., 1977]. Диффузную форму гепатомы называют острым раком, продолжительность жизни больных после ее распознавания большей частью не превышает 5—6 мес.

Наряду с клинически манифестной гепатомой, существуют малосимптомные и латентные формы. Их можно выявить лишь при специальном целенаправленном обследовании угрожаемых контингентов, в частности лиц с многолетней НВ_s-антигемией (особенно от рождения) и больных НВ_sAg-позитивным циррозом печени. Из лабораторных тестов наиболее информативна иммунохимическая реакция на выявление эмбриоспецифического α -глобулина (α -фетопротеина), впервые предложенная Г. И. Абелевым и Ю. С. Татариновым. Данная реакция не специфична для гепатомы. Так, в частности, α -фетопротеин обнаруживается у больных острым гепатитом В при высокой активности регенераторных процессов, а также у беременных женщин [Sherlock Sh., 1981]. Однако при гепатоме реакция на α -фетопротеин выпадает с особенно большим постоянством, примерно у $\frac{3}{4}$ больных, в том числе и при малосимптомных формах, что определяет ее достаточно высокую информативность. Важное значение в диагностике гепатомы, особенно малосимптомных и латентных ее форм, имеют сканирование, эхография и другие специальные методы исследования печени.

Глава VI

ФУЛМИНАНТНАЯ ФОРМА

В клинической практике хорошо известен особотяжелый вариант течения вирусных гепатитов. По своим клиническим проявлениям и морфологической характеристике этот вариант существенно отличается от всех других, поэтому в классификационной схеме он выделен в самостоятельную форму. При данной форме печеночная недостаточность достигает крайней степени выраженности, трансформируется в гепатоцеребральную недостаточность и клинически проявляется последовательным развитием печеночной прекомы и комы. Принципиально важное морфологическое отличие этой фор-

мы болезни состоит в тотальном или субтотальном некробиотическом процессе в печени. Развитие обширного некроза печени и комы нередко расценивают как осложнение тяжелых форм гепатита. С такой оценкой нельзя согласиться. Еще С. П. Боткин сумел увидеть единство природы катаральной желтухи, т. е. обычного варианта вирусного гепатита, и острой желтой атрофии печени — особотяжелой формы болезни. Это положение получило самые широкие подтверждения. Неправоммерность трактовки особотяжелой формы гепатита, протекающей с массивным некрозом печени и печеночной комой, как осложнения вирусных гепатитов отражена и в приказе МЗ СССР № 752.

До настоящего времени нет общепринятого термина для наименования особотяжелой формы вирусных гепатитов. В разные годы ее обозначали как «острую желтую атрофию печени», «гепатаргию», т. е. неработающую печень, «гепатодистрофию», «токсическую дистрофию печени», «некроз печени». Однако было установлено, что дистрофический процесс в печени так же, как и некротический, в большей или меньшей степени развивается практически при всех формах вирусных гепатитов. Не получил признания в клинической практике в качестве обобщающего наименования и чисто морфологический термин — «массивный некроз печени». В некоторых клиниках особотяжелую форму вирусных гепатитов именуют как «комагенную» или «печеночную энцефалопатию». В зарубежной литературе для обозначения особотяжелых форм гепатита принят термин «фулминантная», т. е. молниеносная, печеночная недостаточность [Berk P. D., Porper H., 1978]. К этой категории относят особотяжелые формы острых заболеваний печени не только вирусной, но и невирусной природы, развивающиеся при случайных отравлениях четыреххлористым углеродом и другими хлорзамещенными углеводородами, фосфором, ядовитыми грибами, некоторыми лекарственными средствами (парацетамол, фторотан и др.), а также при тяжелых формах циррозов печени. Такая терминология искусственно смешивает особотяжелую форму вирусных гепатитов с многими другими болезнями печени. Более удачным представляется принятый в отечественной литературе [Блюгер А. Ф., 1978] термин «фулминантный вирусный гепатит» или «фулминантная форма вирусного гепатита». Это понятие полностью соответствует принципам нозологи-

ческой классификации и, вместе с тем, подтверждает необходимость выделения этой особотяжелой формы вирусного гепатита, подчеркивает ее скоротечность. Следует при этом оговориться, что скоротечность может варьировать в определенных пределах и не всегда действительно «молниеносна». Однако в любом случае темп прогрессирования патологического процесса существенно больший, чем при тяжелой циклической форме гепатита.

Прогноз при фулминантном гепатите всегда очень серьезен. Это, в частности, было подчеркнуто на Международном симпозиуме, специально посвященном фулминантным поражениям печени (Бетесда, США, 1978). Согласно сводным материалам крупнейших гепатологических центров, при фулминантном гепатите, достигающем фазы глубокой комы, летальность составляет 80—90%. Именно фулминантная форма болезни определяет летальность при вирусных гепатитах, которая еще сравнительно недавно составляла 2—5%. К настоящему времени летальность снижена до 0,2—0,4%. На этом все еще достаточно высоком уровне (особенно в абсолютном выражении) показатели летальности стабилизировались и достичь их дальнейшего снижения пока не удастся. Это послужило основанием расценивать фулминантный вариант гепатита как злокачественный [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1982].

Оказание действенной лечебной помощи при фулминантном гепатите — очень сложная и далеко не разработанная задача, при решении которой шансы на успех находятся в прямой зависимости от сроков начала активной терапии. Уже априорно можно утверждать преимущественную перспективность предупреждения массивного некроза печени и печеночной комы, чем их лечения. Этим определяется первостепенное значение ранней диагностики и прогнозирования фулминантного гепатита, распознавания его начальных проявлений, знания критериев угрозы его развития.

Этиология. В более ранний период допускали, что фулминантный гепатит вызывается особым вирусом. Это предположение не подтвердилось. С помощью специфических маркеров была доказана единая этиология фулминантных и нефулминантных форм гепатита. Возможность фулминантного течения с большей или меньшей вероятностью можно допустить при всех этиологических типах вирусного гепатита. Однако практически

фулминантная форма у взрослых и детей регистрируется почти исключительно при гепатите В [Кетиладзе Е. С. и др., 1980; Нисевич Н. И. и др., 1982; Лучшев В. И., 1984]. Это соответствует и материалам Горьковского гепатологического центра [Соринсон С. Н., 1979]. При гепатите А особотяжелые формы болезни регистрируются крайне редко.

При обсуждении избирательного развития фулминантной формы при гепатите В допускают определенную роль других гепатотропных вирусов в качестве дополнительных провоцирующих факторов. Важное значение придают сочетанному развитию гепатита В и дельта-инфекции, маркеры которой находят примерно у 20—30% больных фулминантным вирусным гепатитом [Smedile A. et al., 1982]. Дискутируется возможность развития фулминантной формы гепатита ни А, ни В [Wyke R. J., Williams R., 1980].

Патогенез. Основные звенья патогенеза гепатита В, изложенные в гл. II, по существу, полностью приложимы к фулминантной его форме. Однако общие положения не объясняют, почему среди огромной массы больных только у отдельных лиц развивается не обычное, а фулминантное течение болезни. Нельзя исключить, что штаммам HBV, вызывающим фулминантный гепатит, присущи известные особенности. Так, при фулминантном гепатите чаще, чем при нефулминантных формах, находят полноценные частицы Дейна, что определяет, с одной стороны, их высокую инфекциозность, а с другой — их преимущественную способность вызывать цитолиз. В отличие от обычного для HBV преобладания дефектных частиц, штаммы, вызывающие фулминантный гепатит, благодаря наличию полноценных вирионов чаще оказывают прямое цитотоксическое действие. Однако, как показали специальные исследования, активная репликация HBV регистрируется не более чем у $1/3$ больных фулминантным гепатитом [Brechot et al., 1984]. Допускают также, что развитию фулминантного гепатита может способствовать массивность заражения. По данным Н. И. Нисевич и В. Ф. Учайкина (1982), этому соответствует сравнительно частое развитие посттрансфузионного фулминантного гепатита у детей. С другой стороны, при столь частом заражении гепатитом В в отделениях гемодиализа с несомненно высокой инфицирующей дозой возбудителя нам ни разу не приходилось наблюдать фулминантный гепатит.

В свете общих положений вирусно-иммуногенетической концепции патогенеза гепатита В не вызывает сомнений, что основное значение имеют не столько свойства и доза возбудителя, сколько факторы, определяющие ответную реакцию макроорганизма. Уже сама редкость развития фулминантного вирусного гепатита косвенно подтверждает роль индивидуальных особенностей, детерминирующих иммунный ответ заболевших. Установлено, что при фулминантной форме гепатита иммунный ответ, как правило, не подавлен [Трепо С. Г., 1984]. Согласно наблюдениям сотрудников нашей клиники, у большей части больных фулминантным гепатитом иммунологические исследования свидетельствуют о преобладании сильного ответа, сопровождающегося развитием иммунной аутоагрессии.

Массивный некроз печени. Как уже отмечалось, является основным морфологическим субстратом фулминантного гепатита. Однако дело не только в самой обширности поражения печени. Экспериментально доказано, что даже резекция 90% массы печени не обязательно приводит к гибели животных [Schiff L., 1975]. При фулминантном гепатите массивный некроз печени, единожды начавшись, бурно прогрессирует. Это — не одномоментно происшедшая потеря ткани печени, а безудержно продолжающийся неуправляемый некробиотический процесс. До настоящего времени не найдено средств, которые бы могли целенаправленно приостановить его. Если после операции частичной гепатэктомии, проводимой в связи с травмой или опухолью печени, исходный объем органа восстанавливается в короткие сроки [Гальперин Э. И. и др., 1978], то у больных фулминантным гепатитом регенерация печеночной ткани практически не наступает или развивается крайне медленно. Полное восстановление нормальной структуры печени зарегистрировано только у отдельных больных фулминантным гепатитом, протекавшим с признаками массивного некроза печени [Karnouwitz G. G. et al., 1975]. Но это скорее исключение, которое подтверждает общее правило о самопрогрессирующем характере массивного некроза печени, обусловленном при фулминантном гепатите прежде всего механизмами иммунной агрессии и продолжающейся активной репликацией вируса. Допускают, что при фулминантном гепатите образуются цитотоксические агенты, которые, с одной стороны, поддерживают активный аутолиз гепатоцитов

и, с другой, задерживают процессы регенерации. Причем такие вещества образуются уже при ограниченном объеме некроза печени, определяя его прогрессирование.

В литературе приводятся описания больных фулминантным вирусным гепатитом с летальным исходом, у которых морфологическое исследование не выявило признаков массивного некроза печени. Причину острой печеночной недостаточности в этих случаях видят в нарушении энергетического баланса клетки, вызывающем дезинтеграцию биологических мембран гепатоцитов с повышением их проницаемости и изменением постоянного содержания электролитов. Развивающийся «взрыв лизосом» приводит к выходу в цитоплазму активных гидролитических ферментов, вызывающих в дальнейшем аутолиз и некроз клетки. Полученные данные свидетельствуют о том, что фулминантное течение гепатита может развиваться не только при морфологически выраженном некрозе печени, но и в так называемую преморфологическую фазу цитолиза при условии развития полного функционального блока гепатоцитов [Фарбер Н. А. и др., 1980].

Печеночная кома. В объяснении патогенеза печеночной комы большое внимание уделяли возможной роли всасывания и накопления кишечных аутоксина, образующихся в результате ферментативного расщепления пищевых белков, которые в обычных физиологических условиях у здоровых людей полностью обезвреживаются печенью. В частности, именно в печени, как это впервые показал С. С. Салазкин (1898), происходит нейтрализация аммиака, образующегося в кишечнике. Его содержание в портальной крови в 5—6 раз выше, чем в периферической. При прохождении портальной крови через печень аммиак практически полностью превращается в мочевины. В печени метаболизируются и обезвреживаются также многие другие токсичные вещества кишечного происхождения — фенол, индол, индикан, меркаптаны, низкомолекулярные жирные кислоты (масляная, валериановая, капроновая), гамма-аминобутировая кислота и др. Печень служит высокоэффективным «фильтром», проходя через который портальная кровь очищается от кишечных аутоксина. Благодаря различным химическим превращениям, реализующимся в печеночных клетках (гидроксилирование, дезаминирование, деметилирование, ацетилирование, образование парных соединений), все эти вещества

трансформируются в нетоксичные продукты, которые в дальнейшем тем или иным путем выводятся из организма. Это — один из важнейших механизмов защиты головного мозга. При выпадении нейтрализующей функции печени токсичные вещества не обезвреживаются, поступают в системный кровоток и вызывают интоксикацию. Поскольку к любым токсинам особенно чувствительна нервная ткань, в частности нейроны головного мозга, прежде всего выявляется церебротоксический эффект, который приводит к расстройствам сознания, а при тяжелых отравлениях — к развитию комы.

Данный механизм комы у больных с острой печеночной недостаточностью широко обсуждается и на современном этапе. Однако он объясняет преимущественно генез шунтовой печеночной комы, развивающейся при декомпенсированных формах циррозов печени. В этом случае действительно образуются прямые портокавальные анастомозы, по которым неочищенная кровь, минуя печень, поступает в системный кровоток. В отличие от циррозов печени, при фулминантном гепатите развивается не «обходная» (портосистемная, азотогенная), а «распадная» (деструктивная, печеночно-клеточная) кома, обусловленная массивным некрозом печени. При этом типе печеночной комы накопление аммиака и других токсических веществ, образующихся в кишечнике, не является ведущим механизмом. Во всяком случае, в согласии с другими авторами, в нашей клинике у больных с тяжелыми формами гепатита В не было отмечено прямой корреляции между уровнем аммиака, свободных фенолов и развитием печеночной комы [Воронина Е. М. и др., 1976].

Следует считать, что при печеночной коме, развивающейся у больных фулминантным вирусным гепатитом, церебротоксические вещества имеют, по крайней мере в основном, не кишечное происхождение, а образуются в процессе аутолиза гепатоцитов. Это и соответствует большей частью регистрируемому параллелизму развития признаков массивного некроза печени и печеночной комы. Природа аутолитических печеночных церебротоксинов пока не расшифрована. Однако закономерное их накопление подтверждено на разных биологических моделях [Гальперин Э. И. и др., 1978; Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1982]. В нашей клинике это было показано З. И. Азовской с помощью «парамецийного теста». Добавление сыворотки крови больных фулми-

нантным гепатитом вызывало гибель парameций (инфузорий) уже через 5—10 с, т. е. в 4—8 раз быстрее, чем при добавлении сыворотки здоровых людей.

Согласно результатам экспериментальных исследований, не исключено, что церебротоксический эффект является результатом сочетанного синергического действия разных веществ. Допускают, в частности, что он может быть обусловлен не только продуктами аутолитического распада печени, но и патологическими метаболитами, в избытке образующимися и накапливающимися в результате выпадения печеночных функций. В частности, у больных фулминантной формой гепатита В установлено закономерное повышение содержания ароматических аминокислот — тирозина, фенилаланина, триптофана. Коэффициент, характеризующий дисбаланс аминокислот (отношение аминокислот с разветвленной цепью к ароматическим) снижался в 3—4 раза. Механизм церебротоксического действия развивающейся дисаминоацидемии объясняют, с одной стороны, преимущественным прохождением ароматических аминокислот через гематоэнцефалический барьер и, с другой, образованием их высокотоксичных производных — октопамина и фенилэтанолamina. Эти соединения по своей структуре близки к адренергическим медиаторам — допамину и норадреналину. Накопление октопамина и фенилэтанолamina, рассматриваемых как «ложные нейромедиаторы», приводит к нарушению процессов нервной передачи в синапсах, в частности в сетчатом образовании, что и определяет их комагенный эффект.

В качестве непосредственной причины печеночной комы определяющее значение придают угнетению процессов окислительного фосфорилирования с резким снижением синтеза макроергических фосфорных соединений и падением биоэнергетического потенциала церебральных клеток. Это сопровождается нарушением окислительных процессов, снижением потребления глюкозы и кислорода, развитием церебральной гипоксии и гипогликемии. Важное значение приобретает развивающаяся полная дезинтеграция биологических мембран церебральных клеток с резким повышением их проницаемости, что приводит к изменению физиологического соотношения электролитов. В субклеточных структурах падает содержание калия и, наоборот, накапливаются натрий и кальций. Этому способствуют сдвиги в кислотно-основном состоянии с преимущественным накоплением

ем пировиноградной и молочной кислот, при этом изменения рН во внеклеточной и внутриклеточной среде носят разнонаправленный характер. Их характеризуют как гипокалиемический внутриклеточный ацидоз в сочетании с внеклеточным алкалозом.

Так называемая электролитная или гипокалиемическая печеночная кома широко известна при циррозах печени. В отличие от истинной печеночной комы, ее называют ложной или псевдокомой. Этим подчеркивается возможность ее быстрого купирования путем коррекции электролитного дисбаланса. Имеются основания считать, что и при фулминантном гепатите нарушения механизма «калий-натриевого насоса» и кислотно-основного состояния являются важными факторами патогенеза печеночной комы. Во всяком случае, известно, что при тяжелых формах гепатита В применение диуретиков группы тиазидов сопровождается потерей калия и сдвигами кислотно-основного состояния в сторону алкалоза, и это может провоцировать развитие или углубить ранее развившуюся печеночную кому (см. гл. IX).

Морфологические изменения, которые обнаруживаются в головном мозге у больных, умерших от фулминантного вирусного гепатита, весьма незначительны, ни в какой мере не соответствуют разыгрывающейся метаболической драме, регистрируемой клинически и лабораторно.

Отсутствие у большей части умерших больных выраженных патоморфологических изменений в ткани мозга подтверждает потенциальную обратимость печеночной комы при фулминантном вирусном гепатите. При этом, конечно, непременным условием является, во-первых, прекращение действия причинных факторов, т. е. купирование патологического процесса в печени, и, во-вторых, максимально возможное сокращение продолжительности комы. При длительной церебральной гипоксии кома становится запредельной, т. е. необратимой.

Клинико-лабораторная характеристика. Клиническая картина фулминантной формы вирусных гепатитов далеко не однозначна и варьирует в широких пределах в зависимости от преобладающих факторов патогенеза, сроков болезни, темпов прогрессирования процесса и некоторых других причин. В целях выработки единых подходов к клиническим критериям диагностики фулми-

нантной формы гепатита представляется важным выделить 4 основные группы признаков: 1) проявления печеночной недостаточности, присущие тяжелому течению вирусного гепатита; 2) признаки массивного некроза печени; 3) нервно-психические расстройства, характеризующие развитие печеночной прекомы и комы; 4) присоединяющиеся осложнения. Первая группа признаков имеет лишь ориентировочное диагностическое значение и сама по себе недостаточно информативна для установления фулминантной формы болезни. Она составляет как бы фон, на котором проявляются признаки второй и третьей группы, обнаружение которых имеет решающее диагностическое значение. Учет признаков четвертой группы важен в целях обоснования дифференцированной терапевтической программы. Как свидетельствует наш опыт, принятая система группировки симптомов в значительной мере способствует своевременному распознаванию различных вариантов фулминантного течения вирусных гепатитов.

Проявления печеночной недостаточности. Принципиально те же, что и при нефулминантной тяжелой форме болезни, но отличаются более значительной степенью выраженности и быстрой динамикой развития; резкая слабость, головные боли, анорексия, постоянная тошнота, повторная рвота, в рвотных массах часто появляется примесь крови. Прогрессирует геморрагический синдром — носовые, десневые, маточные кровотечения, мелкие кровоизлияния на коже и слизистых оболочках, гематурия. Отмечается быстрое нарастание желтухи. Однако следует иметь в виду, что у отдельных больных особотяжелые формы гепатита могут протекать и без нарастания желтухи. Характерны гипотония, глухость сердечных тонов, уменьшение диуреза, замедление СОЭ («печеночная СОЭ»).

Признаки массивного некроза печени. Развитие массивного некроза печени проявляется клинически быстро прогрессирующим уменьшением ее размеров (симптом «таяния печени» или «пустого подреберья»; печень становится дряблой, тестоватой, перестает прощупываться нижний край, при перкуссии уменьшается и исчезает зона печеночной тупости) и отчетливым печеночным запахом изо рта (своеобразный сладковатый запах, возникающий в связи с усиленным распадом белков и образованием дериватов меркаптана — диметилсульфида и др.). Повторный учет размеров печени и интен-

сивности печеночного запаха через короткие интервалы времени позволяет оценить темпы прогрессирования некротического процесса. Косвенными признаками некроза печени являются повторные спонтанные боли и болезненность при пальпации в правом подреберье (частично они зависят от растяжения капсулы печени в связи с ее отеком и полнокровием, но главным образом обусловлены активным аутолитическим процессом), повышение температуры тела, нередко весьма значительное, тахикардия, появление нейтрофильного лейкоцитоза, трансформация замедленной СОЭ в ее увеличение. Эти признаки большей частью предшествуют уменьшению зоны печеночной тупости и появлению интенсивного печеночного запаха и поэтому имеют важное значение в раннем распознавании развивающейся фулминантной формы гепатита.

Из биохимических показателей в диагностике массивного некроза печени наиболее информативен контроль за содержанием прокоагулянтов (протромбин, проконвертин, проакцелерин). Их снижение ниже критического уровня (20—30%) при нефулминантной форме вирусных гепатитов практически не встречается.

Нервно-психические нарушения. Традиционное обследование больных вирусными гепатитами, принятое в клинической практике, обычно не включает специальную оценку динамики их нервно-психического статуса. В результате начальные расстройства большей частью просматриваются или, во всяком случае, выявляются с большим опозданием. Начальные проявления нервно-психических расстройств, развивающихся при тяжелом течении гепатита, естественно, не столь манифестны, как кома. Их выявление требует целенаправленного динамического контроля. В нашей практике была принята обязательная система контроля с оценкой изменений эмоционального состояния больных, сферы сознания, неврологического статуса. Учитывался характер жалоб (см. гл. III). При объективном исследовании фиксировалось внимание на наличии симптома «хлопающего тремора». Для проверки данного признака больному предлагается вытянуть руки вперед, раздвинуть пальцы и напрячь их. Характерны появление хаотичных подергиваний пальцев в боковом и вертикальном направлениях, сгибание и разгибание запястья, сочетающиеся с крупным дрожанием мышц рук, несколько напоминающим хлопанье крыльев у птиц. Такие движе-

ния (или серия движений) длятся несколько секунд и повторяются через неправильные интервалы. Учитывались также зрачковая реакция, затруднения речи, наличие и характер одышки. Для своевременного распознавания начальных нарушений координации движений проводились функциональные пробы — письмо на нелинованной бумаге, складывание простейших геометрических фигур из спичек. Клинический контроль дополняли электроэнцефалографией, которая с полным основанием рассматривается как наиболее объективный метод верификации глубины печеночной комы.

Т а б л и ц а 12

Нервно-психические нарушения при развитии печеночной прекомы и комы

Стадия	Сознание	«Хлопающий тремор»	Изменения ЭЭГ
Прекома I	Сохранено	Непостоянен, выражен незначительно	Непостоянны, слабо выражены
Прекома II	Спутанное	Отчетливо выражен	Постоянны
Кома I	Отсутствует	—	Резко выражены
Кома II	Отсутствует	—	Резко выражены

Накопленные в нашей клинике материалы [Бодрова Г. В., 1976], а также опубликованные в литературе, позволяют выделить 4 последовательные стадии прогрессирующих нервно-психических нарушений, развивающихся при осособотяжелом течении вирусного гепатита. Они приведены в табл. 12. Первые две соответствуют фазе прекомы, две последующие характеризуют фазу уже наступившей комы.

Прекома I. Начальные отклонения могут быть охарактеризованы как фаза предвестников. Каких-либо патогномоничных симптомов, выявление которых указывало бы на угрозу развития печеночной комы, не существует. Информативна совокупность клинических данных, особенно при обеспечении динамического наблюдения за больными. В качестве предвестников комы заслуживают внимания астенизация психики, эмоциональная неустойчивость — эйфория, сменяющаяся апатией, чувством внутренней тревоги, тоски, обреченности. Весьма характерны адинамия, заторможенность, замедление

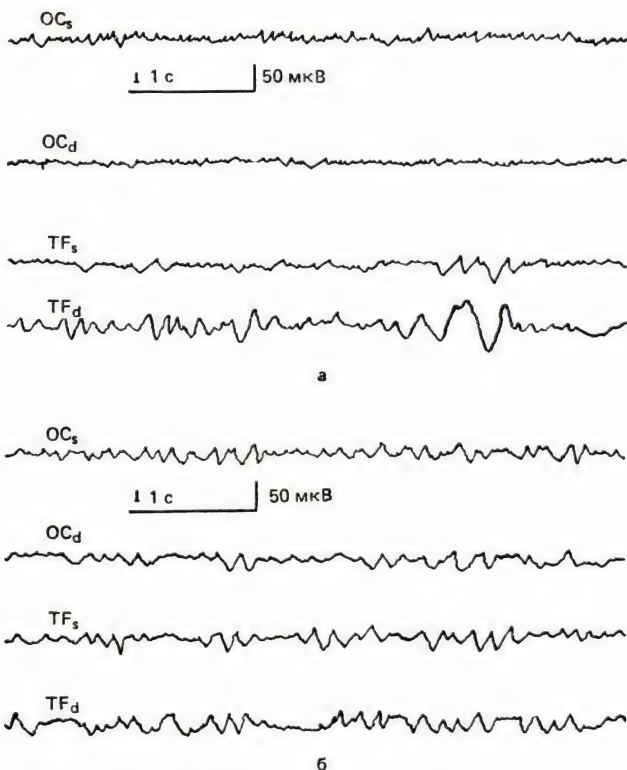


Рис. 9. Электроэнцефалограммы больных фульминантной формой гепатита В.

а — умеренные нарушения (3-й тип изменений); б — выраженные (4-й тип); в — резко выраженные (5-й тип); г — грубые нарушения (6-й тип).

речи, снижение ориентации, забывчивость. Легко возникают беспокойство, замешательство, беспричинное волнение, наблюдается немотивированное поведение, например поиск несуществующих предметов, отмечается инверсия сна (сонливость днем и бессонница, «зыбкий» сон ночью), тяжелые сновидения, вегетативные расстройства (обмороки, головокружение, «мушки», перед глазами, шум в ушах, икота, зевота, повышенная потливость), нарушение координации движений, отклонения функциональных проб (изменение почерка, положительный «спичечный» тест и др.). Как показано в таблице, «хлопающий тремор» непостоянен, выражен большей

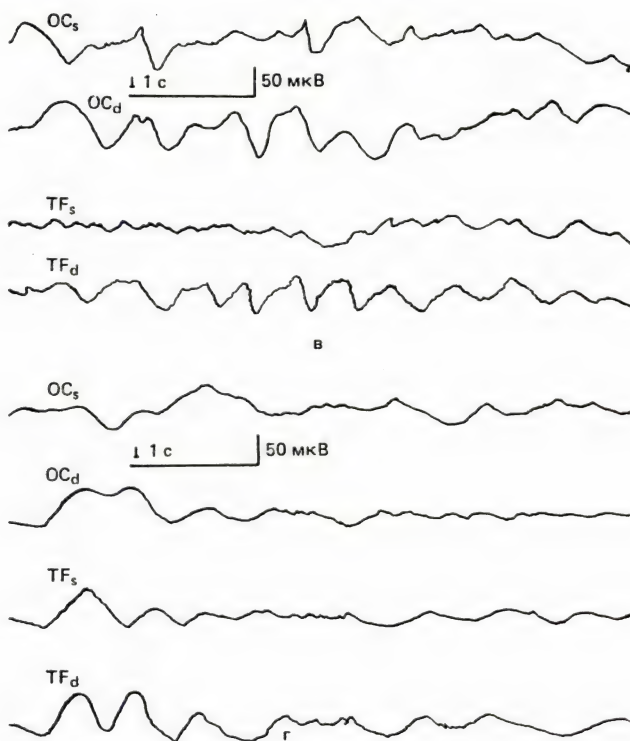


Рис. 9. Продолжение.

частью незначительно. Сознание сохранено. Больные сохраняют ориентацию во времени и пространстве, дают адекватные, правда замедленные, ответы, узнают персонал отделения, выполняют несложные команды. При неврологическом исследовании отмечаются вегетативные расстройства, ослабление зрачковой реакции, некоторое расширение зрачков, легкое вздутие живота. На энцефалограмме (рис. 9, а) изменения или отсутствуют, или ограничиваются некоторыми нарушениями α -ритма (нерегулярность, неравномерность, замедление, дезорганизация, отсутствие модуляции) и снижением реакции активации на открывание глаз.

Пр е к о м а II. Соответствует стадии сопора, характеризуется значительным прогрессированием нервно-психических нарушений и рассматривается как фаза «угрожающей комы». Сознание становится спу-

таным. Большую часть времени больные дремлют или спят. При пробуждении они дезориентированы. Характерна стереотипия речи и поведения. Простейшие команды больные выполняют с трудом, периодически полностью «отключаются», что соответствует повторной кратковременной потере сознания. При неврологическом исследовании с большим постоянством выявляется «хлопающий тремор», отмечается снижение сухожильных и зрачковых рефлексов, более выраженная, чем в предыдущую стадию, дискоординация движений, учащение дыхания. Нередко возникает расстройство функции тазовых органов — стул под себя, непроизвольное мочеиспускание. На энцефалограмме (рис. 9, б) регистрируются выраженные нарушения с резким замедлением α -ритма (7—9 колебаний в секунду) и его дезорганизацией, нередко появляются всплески билатеральных синхронных медленных волн (преимущественно θ -волн).

На фоне soporозного состояния может возникать острое психомоторное возбуждение, напоминающее алкогольный делирий — «печеночный» делирий. Больные при этом теряют ориентацию, пытаются вскочить, кричат, иногда становятся агрессивными.

Психомоторное возбуждение часто сопровождается приступами судорожных подергиваний разных групп скелетных мышц.

Кома I. Следующая стадия соответствует уже полной потере сознания, т. е. переходу прекомы в кому. Она характеризуется как ступорозная стадия, или фаза неглубокой комы. Сознание отсутствует, однако реакция на сильные раздражения (боль, холод, тепло) сохранена. В неврологическом статусе характерны широкие зрачки с почти полным отсутствием реакции на свет, симптом «плавающих» глазных яблок, выраженные патологические рефлексы Бабинского, Гордона, клonus мышц стоп. Лицо становится маскообразным, конечности ригидны, наблюдаются приступообразные клонические судороги. В связи с невозможностью соучастия больного проверка признака «хлопающего тремора» исключена. Парез гладкой мускулатуры приводит к атонии кишечника с прогрессирующим вздутием живота, прекращению мочеотделения при полном мочевом пузыре (*ischuria paradoxa*). На электроэнцефалограмме (рис. 9, в) основной ритм исчезает, регистрируются, особенно в лобной зоне, гиперсинхронные симметричные Δ -волны. Количество регистрируемых циклов уменьшается до

3—5 в 1 с (при нормальном α -ритме — 8—12 колебаний в 1 с).

Кома II. Глубокая кома отличается от предыдущей стадии полной арефлексией, потерей реакции на любые раздражения. В неврологическом статусе регистрируются в основном те же отклонения. Характерно появление периодического дыхания типа Куссмауля или Чейна—Стокса. На электроэнцефалограмме (рис. 9, г) видны гиперсинхронные Δ -волны, а в дальнейшем фиксируется горизонтальная линия, соответствующая стабильному «изоэлектрическому молчанию», которое сохраняется даже при внутривенном введении такого активного стимулятора центральной нервной системы, как бемеград.

Осложнения. Согласно материалам Горьковского гепатологического центра, из 107 больных с особотяжелым течением гепатита В только у 32 человек, т. е. менее чем у 30%, массивный некроз печени и развитие печеночной комы протекали в «чистой» форме. У остальных 75 больных дополнительно развились те или иные осложнения: отек-набухание головного мозга (25,2%), массивные желудочно-кишечные кровотечения (19,7%), почечная недостаточность (16,8%), вторичная инфекция (8,4%). Нельзя не отметить, что данные патологические состояния лишь условно могут быть отнесены к категории осложнений. Речь идет скорее о разных вариантах особотяжелого течения гепатита В. Исключение составляет вторичная инфекция, являющаяся подлинным осложнением основного заболевания. Однако, полагаем, важнее подчеркнуть первостепенное значение своевременного распознавания этих вторичных процессов. Ведь каждый из них и сам по себе может представить угрозу для жизни больного. Соответственно, их развитие на фоне фулминантной формы гепатита существенно ухудшает и без того крайне тяжелый прогноз. Эти патологические состояния, в частности массивные желудочно-кишечные кровотечения, нередко являются непосредственной причиной летальных исходов. Поэтому их распознавание совершенно необходимо для обоснования и своевременного проведения адекватной дифференцированной терапии.

Отек-набухание мозга. Согласно наблюдениям нашей клиники, основное диагностическое значение имеют симптомы церебральной гипертензии и раздражения мозговых оболочек — интенсивные головные

боли и головокружение, усиливающееся при малейшем движении, перемене положения тела, повторная «церебральная» рвота, не приносящая облегчения [Михайленко А. А., 1979]. Характерен внешний вид больных: лицо гиперемировано, покрыто испариной. Прогрессирует расстройство дыхания — нарастает тахипноэ, нарушается ритм. Повышается артериальное давление, что не свойственно «чистым» формам печеночной комы. При неврологическом исследовании, наряду с менингеальным синдромом, отмечаются глазодвигательные расстройства, судорожные подергивания мышц лица, верхних конечностей. Данные отклонения фиксируются на фоне прогрессирующей «заторможенности» больных. На ЭЭГ развитию отека-набухания мозга соответствует появление медленных Δ - и Θ -волн, характеризующих церебральную гипоксию. Высокоинформативна регистрация рео- и эхоэнцефалограмм.

М а с с и в н ы е ж е л у д о ч н о - к и ш е ч н ы е
к р о в о т е ч е н и я . Принципиально важно уточнить ведущую причину массивного кровотечения, его зависимость от ДВС-синдрома или от критического снижения свертывающего потенциала крови. Клинические данные в этом отношении недостаточны. Для распознавания ДВС важно выявление признаков микротромбоза, соответствующих фазе гиперкоагуляции. Они предшествуют кровотечению (фаза гипокоагуляции), но нередко кратковременны, малосимптомны и просматриваются. Определяющее значение имеет контроль за комплексом показателей свертывающей системы крови. Критериями для установления ДВС служат: выраженная тромбоцитопения (меньше $100 \cdot 10^9/\text{л}$) и гипофибриногенемия (меньше 1500 мг/л), положительный этаноловый тест и обнаружение патологического фибриногена В, подтверждающие высокий уровень продуктов деградации фибриногена. О кровотечении, связанном со снижением свертывающей способности крови, свидетельствует критическое уменьшение прокагулянтов — протромбина, проакцелерина, проконвертина (меньше 30%).

На рис. 10 приведены два примера больных с особо тяжелой формой гепатита В, осложнившейся массивным желудочно-кишечным кровотечением (наблюдения В. Е. Козулина). Клинически установить генез кровотечения было невозможно. Вместе с тем различия в показателях свертывающей системы у них достаточно очевидны. Первый пример (больная А., история болезни

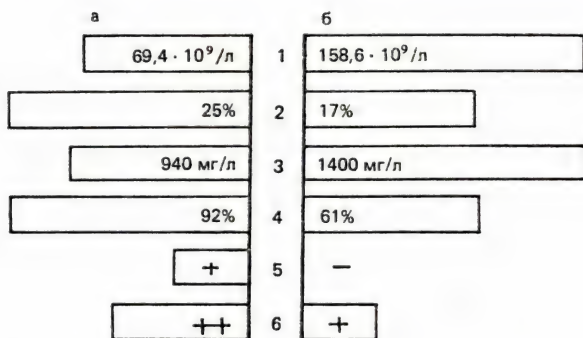


Рис. 10. Изменения коагулограммы при массивном кровотечении разного генеза у больных фулминантной формой гепатита В.

а — больная А., 22 лет, ДВС-синдром; б — больной К., 45 лет, критическое снижение коагулологического потенциала крови. 1 — количество тромбоцитов; 2 — протромбин; 3 — фибриноген; 4 — фибринолитическая активность; 5 — этаноловый тест; 6 — фибриноген В.

приведена на стр. 120) иллюстрирует зависимость массивного кровотечения от развития ДВС (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови). Об этом свидетельствуют выявленный у больной особенно низкий уровень тромбоцитопении и гипофибриногенемии, а также высокая фибринолитическая активность, появление патологического фибриногена В и положительный этаноловый тест, косвенно подтверждающие усиленную дегградацию фибриногена. Во втором примере (больной К.) эти сдвиги сравнительно невелики. С другой стороны, у больного отмечено критическое падение уровня протромбина, подтверждающее зависимость развития кровотечения от критического снижения свертывающего потенциала крови.

Острая почечная недостаточность. Для раннего распознавания почечной недостаточности и последующего наблюдения за больными важно учитывать почасовой диурез. Диурез менее 35—45 мл/ч соответствует олигурии, менее 15—20 мл/ч — олигоанурии. При таком объеме мочи, даже при максимальной ее концентрации, не обеспечивается полная экскреция продуктов метаболизма. Несмотря на столь значительное снижение диуреза, относительная плотность мочи резко снижена (1003—1010), что подтверждает нарушение концентрационной функции почек.

С первых же дней развития олигоанурии у больных отмечаются жажда, сухость языка, слизистых оболочек ротовой полости и глотки, голос становится незвучным. Эти симптомы указывают на развитие внутриклеточной дегидратации. Характерно быстрое увеличение массы тела за счет отеков, становится реальной угрозой развития отека легких и головного мозга. Накоплению азотистых шлаков соответствуют клинические отклонения, совокупность которых принято называть уремическим синдромом (признаки поражения ЦНС, желудочно-кишечного тракта, расстройства дыхания, анемия, азотемия и др.).

Клиническое распознавание уремического синдрома на фоне тяжелой печеночной недостаточности существенно затруднено. Основным лабораторным показателем развития азотемии является повышение содержания в крови конечных продуктов катаболизма белков — мочевины (больше 8,3 ммоль/л) и креатинина (свыше 106 мкмоль/л). Уровень креатининемии особенно информативен, поскольку не зависит от характера питания больного. Суммарным традиционно принятым в клинической практике показателем азотемии служит увеличение содержания остаточного азота (больше 28,6 ммоль/л). При развитии острой почечной недостаточности азотемия может выявляться уже в самом начале. Правда, приходится учитывать, что у больных фулминантным гепатитом гиперазотемия может быть не почечного происхождения, а развиться в связи с тяжелыми метаболическими расстройствами, в частности с усиленным распадом собственных белков. При возникновении почечной недостаточности для оценки состояния больного, наряду с показателями белкового обмена, важное значение приобретает контроль за электролитным балансом и показателями кислотно-основного состояния.

В т о р и ч н а я и н ф е к ц и я. Чаще всего возникает пневмония. Развивающиеся при этом нарушения газообмена (гипоксия, гиперкапния) вызывают дополнительное угнетение ЦНС. Пневмония на фоне тяжелой печеночной недостаточности иногда протекает с отеком легких. Может присоединиться септический процесс, чему способствует длительная катетеризация венозных сосудов и мочевого пузыря. У больных фулминантным гепатитом резко снижена сопротивляемость организма, что облегчает присоединение вторичной инфекции.

Классификация. Приведенные данные свидетельствуют о том, что клинико-лабораторная характеристика фулминантной формы вирусных гепатитов варьирует в сравнительно широких пределах. Формулировка диагноза у каждого больного требует уточнений.

В приведенной классификационной схеме мы попытались учесть совокупность доступных клиницисту критериев оценки течения фулминантного гепатита.

<i>Критерии оценки</i>	<i>Основные варианты</i>
Фаза печеночной комы	Прекома — I, II, кома — I, II
Наличие и характер осложнений	Отек-набухание мозга, массивные кровотечения, почечная недостаточность, вторичная инфекция
Сроки появления признаков массивного некроза печени	Ранний некроз. Поздний некроз
Сроки появления признаков печеночной комы	Ранняя кома. Поздняя кома
Темпы прогрессирования некроза печени	Острый некроз. Подострый некроз
Индикация HB _s Ag в период комы	HB _s Ag-негативная кома. HB _s Ag-позитивная кома

Как показывает опыт, принятая система комплексного анализа важна для обоснования программы дифференцированной терапии. Первые два упомянутых в таблице критерия: фаза печеночной комы, наличие и характер осложнений — уже были обсуждены. Остальные требуют дополнительных комментариев.

Первостепенное значение обширности некроза печени в развитии фулминантной формы вирусных гепатитов и их исходов не вызывает сомнений. Ретроспективно установлено, что выживают чаще больные не с массивным, а с субмассивным некрозом печени [Williams R., 1976]. Однако, в согласии с другими авторами, мы могли убедиться, что массивный некроз печени и субмассивный распад гепатоцитов, столь четко разграничиваемые морфологически, протекают с близкой, если не идентичной, клинико-лабораторной характеристикой. С другой стороны, всегда доступное клиницистам наблюдение за больными позволяет достаточно определенно дифференцировать острое и подострое течение некроза печени. Основное значение в этом отношении имеет учет темпов прогрессирования основных клинических и лабораторных маркеров массивного некроза печени. Острому некрозу печени соответствует галопирующее течение гепатита с короткой фазой прекомы

и быстрым ее переходом в кому. При подостром течении некроза фаза прекомы более продолжительна.

Важное клиническое значение имеет учет сроков появления первых признаков массивного некроза печени и печеночной комы. Если они выявляются в первые дни желтушного периода или, тем более, еще до развития желтухи, это предвещает особую скоротечность процесса. Если развитию массивного некроза печени и печеночной комы предшествует период обычного течения гепатита, то и «фулминантная» фаза процесса бывает несколько растянута во времени. Согласно нашим наблюдениям, такой подход к разграничению ранней и поздней комы, раннего и позднего массивного некроза печени представляется более обоснованным, чем установление жестких сроков «водораздела», например до и после 15-го или 20-го дня болезни.

Из лабораторных методов исследования, наряду с тестами, характеризующими развитие и течение массивного некроза печени, принципиально важен учет динамики результатов индикации HB_sAg . Быстрое наступление сероконверсии с исчезновением HB_sAg и появлением анти- HB_s в докоматозном периоде обычно соответствует раннему острому массивному некрозу печени и ранней печеночной коме с особенно бурным течением процесса. Если признаки прекомы возникают на фоне персистирующей HB_s -антигенемии, гепатит протекает не столь бурно — поздний подострый некроз печени, поздняя кома. Как показали проведенные исследования, HB_sAg -негативной и HB_sAg -позитивной коме присущи определенные отличия в характере иммунологических сдвигов (табл. 13).

Таблица 13

Отличия иммунного ответа при HB_sAg -негативной и HB_sAg -позитивной коме

Индикация HB_sAg в фазу комы	Гиперергия (реакция с ФГА)	Сенсибилизация к HB_sAg	Сенсибилизация к ЛПЧ	Увеличение IgM	Снижение IgG
$\text{HB}_s\text{Ag} (-)$	+	\pm	++	++	++
$\text{HB}_s\text{Ag} (+)$	\pm	+	+	+	+

Примечание. Сдвиги: (+) — выражены, (++) — резко выражены, (\pm) — непостоянны. ФГА — фитогемагглютинин, ЛПЧ — липопротейд печени человека.

С позиций вирусно-иммуногенетической концепции патогенеза фулминантный гепатит с быстрым наступлением сероконверсии (HB_sAg-негативная кома) может рассматриваться как гипериммунореактивный. В патогенезе фулминантного гепатита, протекающего с персистирующей антигенемией (HB_sAg-позитивная кома), можно допустить преимущественную роль не иммунных механизмов, а прямого цитолиза гепатоцитов в связи с избирательной вирулентностью штаммов вируса, возможно, и с высокой инфицирующей дозой.

В наших наблюдениях было показано, что HB_sAg-негативная печеночная кома чаще регистрируется среди женщин, в то время как HB_sAg-позитивная кома — среди мужчин. Данный факт дополнительно подтверждает закономерность в распределении частоты HB_sAg-позитивных и HB_sAg-негативных вариантов при разных формах гепатита В среди мужчин и женщин. Это было показано на примере преобладания мужчин среди длительных «носителей» HB_sAg, а также больных хроническим персистирующим HB_sAg-позитивным гепатитом и, наоборот, преобладание женщин среди больных хроническим активным HB_sAg-негативным гепатитом. При типичной острой циклической форме гепатита В с обычно достаточно ранним наступлением сероконверсии эти половые различия сглаживаются ($p > 0,05$). Эти материалы суммированы в табл. 14.

Таблица 14

Сравнительная частота HB_sAg-позитивных и HB_sAg-негативных вариантов разных форм гепатита В, а также «носительства» HB_sAg среди мужчин и женщин (%)

Формы болезни	Мужчины		Женщины	
	HB _s Ag (+)	HB _s Ag (—)	HB _s Ag (+)	HB _s Ag (—)
Фулминантная (в фазе комы) *	72,0	28,0	30,8	69,2
Хронический активный гепатит *	54,5	45,5	27,6	72,4
Хронический персистирующий гепатит *	81,0	19,0	52,2	47,8
Острая циклическая	62,1	37,9	45,0	55,0
Длительное «носительство» (среди donors) *	1,5	—	0,3	—

* Различия достоверны ($p < 0,05$).

Отмеченные половые различия получают известное объяснение с учетом указаний В. S. Blumberg (1978) о том, что HB_sAg ассоциируется с геном пола. В его исследованиях было показано, что в семьях «носителей» HB_sAg мужчин мальчики рождаются достоверно чаще, чем в остальных семьях тех же регионов и в тех же возрастных группах. Представленные в таблице данные дополнительно подтверждают закономерность иммуногенетических аспектов проблемы гепатита В (см. гл. V).

Для иллюстрации HB_sAg-негативного и HB_sAg-позитивного вариантов фульминантного гепатита приводим два наблюдения.

Больная А., 22 лет. Переведена в отделение интенсивной терапии из центральной районной больницы на 3-й день желтушного периода с диагнозом фульминантного гепатита В (прекома II). Признаки прекомы, сначала I, затем II, отмечены с 1-го дня желтухи. Заболела через 3½ мес после нормальных родов. Преджелтушный период протекал с артралгией и продолжался 7 дней. Преморбидный фон не отягощен. Состояние больной оценено как крайне тяжелое. Резко заторможена, выполняет лишь прямые команды. Желтуха интенсивная. На коже геморрагии, печеночный запах изо рта. Край печени не прощупывается. Зона печеночной тупости ограничена. I. $10 \cdot 10^9$ /л, в том числе н. 72%; эр. $4,2 \cdot 10^{12}$ /л; СОЭ 9 мм/ч. Билирубин-трансаминазная диссоциация: высокий уровень гипербилирубинемии (326 мкмоль/л) при относительно небольшом повышении содержания ферментов: АсАТ — 2,05; АлАТ — 3,75 мкмоль/(с·л). Коэффициент АсАТ/АлАТ — 0,55. Высокое содержание свободного билирубина — 134 мкмоль/л (билирубиновый показатель — 59%). Установлено раннее исчезновение свободного HB_sAg — с быстрым наступлением сероконверсии (рис. 11). Уже на 5—7 день желтухи обнаружены анти-HB_s, высокий уровень IgM (2,4 г/л), повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов, сенсибилизация Т-лимфоцитов к липопротеиду печени человека при отсутствии ее к HB_sAg. Несмотря на активную инфузионную терапию, высокие дозы глюкокортикостероидов, состояние больной продолжало ухудшаться, наступила кома I. На 5-й день желтухи начато лечение гемосорбцией. После первых сеансов наметилось улучшение. Больная стала реагировать на оклик, открывать глаза, показывала язык. Однако улучшение было непродолжительным. Больная вновь впала в кому, развился ДВС-синдром с массивным желудочно-кишечным кровотечением, и через 2 дня больная умерла. На аутопсии признаки массивного некроза печени. Диагноз: гепатит В, фульминантная форма с ранней HB_sAg-негативной комой.

Больной С., 53 лет. В течение ряда лет страдает В₁₂-дефицитной анемией, по поводу которой систематически получал повторные переливания крови. Был госпитализирован в районную инфекционную больницу в первый день желтухи. Поставлен диагноз гепатита В среднетяжелого течения. Ухудшение состояния наступило на 7-й день госпитализации, в связи с чем был переведен в отделение интенсивной терапии. Отчетливые признаки массивного некроза печени. Прогрессирующие нарушения нервно-психического статуса — прекома I с переходом в прекому II. С больным удавалось поддерживать лишь минимальный контакт. Тяжесть состояния усугублялась наличием множественных

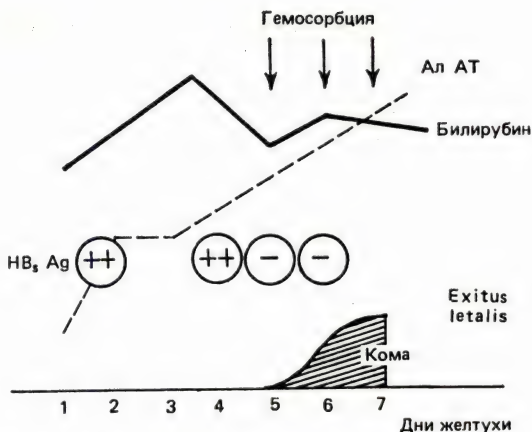


Рис. 11. Исчезновение HB_sAg в фазу комы у больной А.

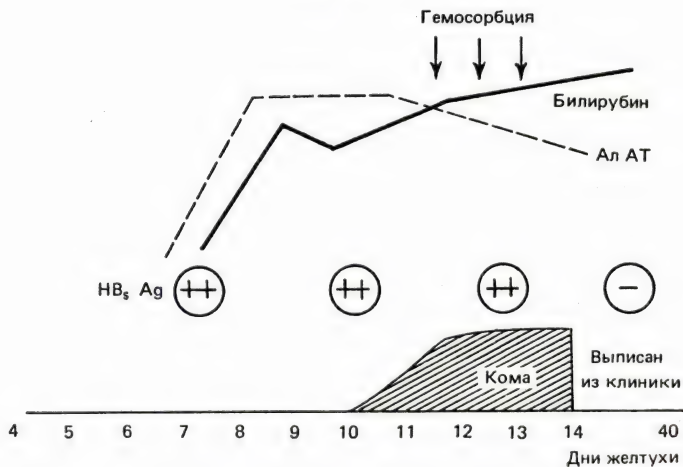


Рис. 12. Персистирование HB_sAg в фазу комы у больного С.

инфицированных пролежней на ягодичах. Л. $9,3 \cdot 10^9/\text{л}$, в том числе н. 69%; эр. $3,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$, СОЭ 27 мм/ч. Желтуха интенсивная (общее содержание билирубина — 252 мкмоль/л). АлАТ при первичном исследовании 3,5, при повторном — 4,45 мкмоль/(с·л). HB_sAg при первичной и повторной индикации обнаружен в высокой концентрации (рис. 12). Сероконверсия не наступила, антитела к HB_sAg отсутствовали. Содержание IgM 1,4 г/л, циркулирующих иммунных комплексов — 3,5 ЕД. При исследовании показателей клеточного иммунитета выявлена сенсibilизация Т-лимфоцитов к HB_sAg и липопротенду печени человека, нормергическая реакция на фитогемагглютинин.

В первые дни после перевода, несмотря на максимально активную инфузионную терапию с применением больших доз глюкокортикостероидов, состояние больного продолжало ухудшаться, наступила кома. Согласно данным неврологического исследования и результатам электроэнцефалограммы — кома I. В комплексную терапию включена гемосорбция. В коматозной фазе больной находился 4 сут, после чего наметилось улучшение, восстановилось сознание, наступил кризис с быстрым снижением желтухи. Отмечена благоприятная динамика лабораторных тестов. HB_sAg перестал обнаруживаться только в восстановительном периоде.

Диагноз: гепатит В, фулминантная форма с поздней HB_sAg-позитивной комой. Выписан через 70 дней в удовлетворительном состоянии. Контрольные осмотры через 1 и 2 года подтвердили устойчивую компенсацию.

Прогнозирование. Поскольку учет практически всех клинических признаков гепатита в докоматозном периоде, взятых в отдельности, не позволяет решить задачу прогнозирования угрозы фулминантного течения, более перспективна их интегральная оценка. В нашем гепатологическом центре совместно с математиками Горьковского университета был разработан такой алгоритм прогнозирования угрозы развития фулминантного гепатита [Соринсон С. Н. и др., 1985]. В педиатрической практике интегральный математический метод анализа в целях прогнозирования особо тяжелых вариантов течения гепатита В разработан академиком Г. И. Марчуком и с успехом применен в клинике Н. И. Нисевич [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1982]. Подчеркнем, что интегральный анализ не следует противопоставлять традиционным клинико-лабораторным методам распознавания массивного некроза печени и печеночной комы. Использование математического анализа призвано лишь углубить оценку результатов обследования больных, повысить ее информативность.

При обследовании больных гепатитом В мы имели также возможность оценить прогностическое значение контроля за показателями иммунной реактивности, уточнить иммунологические критерии угрозы развития массивного некроза печени и печеночной комы. К критериям прогнозирования угрозы фулминантного гепатита, как уже отмечалось, могут быть отнесены: ранее исчезновение из крови HB_sAg и HB_eAg с быстрым, даже одновременным, появлением анти-HB_s и анти-HB_e. При некомагенных формах гепатита сероконверсия наступала в более поздние сроки. Для больных с последующим развитием комы характерны также гиперергическая реакция на фитогемагглютинин, устойчивая сенсибилизация

ция Т-лимфоцитов к липопротеиду печени высокий уровень IgM при низком содержании IgG. Данные иммунологические критерии преимущественно характеризуют угрозу развития HB_sAg-негативной печеночной комы. Вполне понятно, что они приобретают практическое значение только в сочетании с другими клиническими и лабораторными данными. При неопределенных результатах иммунологических исследований их целесообразно сразу же повторить. Данные динамического контроля, даже с короткими интервалами, существенно повышают их информативность и диагностическую ценность.

Глава VII

ДИАГНОСТИКА

В соответствии с приказом министра здравоохранения СССР в нашей стране с 1977 г. обязательна раздельная диагностика и регистрация гепатитов А и В. Это необходимо осуществлять не только при оформлении окончательного диагноза по данным стационарного обследования, но уже на раннем этапе — при первичном обращении в поликлинику, вызове врача на дом, осмотре в приемном отделении больницы, куда больного госпитализируют. На основании предварительного диагноза врач оформляет экстренное извещение в санэпидстанцию, которое служит началом организации противоэпидемических мероприятий. Поэтому практически важно уже на догоспитальном этапе стремиться к нозологической диагностике вирусных гепатитов. Это необходимо и для разобщенного размещения больных гепатитами А и В при их госпитализации.

Вполне понятно, что раздельная нозологическая диагностика гепатитов по данным первичного осмотра больных, до получения результатов лабораторных исследований, трудна и не всегда убедительна. Однако, как свидетельствует наш опыт, у подавляющего большинства больных она возможна. Проведенный в Горьковском гепатологическом центре анализ показал, что в последние годы процент изменений предварительного диагноза гепатитов А и В, установленного в приемном отделении, составлял всего лишь 2—4.

В настоящей главе обсуждаются клинико-эпидемиологические критерии раздельной диагностики гепатитов

А и В, доступные практическому врачу на догоспитальном этапе, а затем приведены лабораторные диагностические методы исследования, специфические и неспецифические, применяемые в стационаре.

Диагноз гепатита ни А, ни В ставится путем исключения гепатитов А и В, причем обязательным условием является использование специфических маркеров. Клинико-эпидемиологические данные сами по себе, так же как и неспецифические лабораторные методы исследования, для этого недостаточны. Практически диагностика гепатитов ни А, ни В на современном этапе доступна только специализированным гепатологическим центрам.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Предварительный диагноз гепатитов А и В основывается на правильной оценке информации, получаемой врачом при первичном осмотре больного. Первостепенное значение имеют данные эпиданамнеза, учет вероятной продолжительности инкубации, детальный анализ истории развития болезни, характер преджелтушного периода, динамика состояния больного при появлении желтухи. При постановке предварительного диагноза учитываются также возраст больных, наличие и характер сопутствующих заболеваний.

Эпидемиологический анамнез. Весьма важен для раздельной диагностики гепатитов А и В. Тщательно собранный эпиданамнез направлен на уточнение возможного источника заражения и путей передачи инфекции. Небрежность в сборе эпиданамнеза, неполнота его регистрации в истории болезни или амбулаторной карте задерживают противоэпидемические мероприятия и служат причиной врачебных ошибок. Соответствующие примеры приведены в книге Е. П. Шуваловой (1980), специально посвященной анализу ошибок в диагностике инфекционных болезней. Требования к эпиданамнезу включают уточнение широкого круга вопросов.

В целях выявления эпидемических очагов гепатита А фиксируется внимание на наличии контактов с больными гепатитом в семье, квартире, детских учреждениях, учебных заведениях, по месту работы, в общежитиях, интернатах, казармах, пансионатах, домах отдыха, санаториях и других коллективах. При этом учитываются сведения не только о манифестных формах болезни, протекавших с желтухой, но и о малосимптомных,

безжелтушных, которые могли пройти под маской ОРЗ и других заболеваний. Важна также информация об условиях жизни заболевшего, соблюдении им санитарно-гигиенических правил, поездках, участии в сельскохозяйственных работах.

Для постановки диагноза гепатита В первостепенное значение имеет сбор так называемого парентерального анамнеза, т. е. сведений о различных инъекциях (внутривенных, внутримышечных, подкожных), проводив-

Т а б л и ц а 15

Парентеральные манипуляции, приведшие к заражению гепатитом В

Манипуляции	Число больных	
	Абс. число	%
Повторные инъекции (в стационарах)	76	38,6
Переливания крови и плазмы в сочетании с повторными инъекциями	62	31,4
Оперативные вмешательства в сочетании с повторными инъекциями	35	17,8
Повторные инъекции (в поликлинике)	24	12,2
В с е г о	197	100,0

шихся с лечебной целью или диагностической, — взятии крови из пальца и вены, оперативных вмешательствах, стоматологических, гинекологических, урологических и других манипуляциях. Важно выяснить, не находился ли заболевший в пределах инкубационного периода на стационарном лечении. Особого внимания требует учет переливаний крови и ее компонентов, кровосдачи в качестве донора, особенно донора плазмы. Важна также информация, подтверждающая возможность естественных путей передачи (см. гл. I). Для этой цели при необходимости проводится дополнительное обследование членов семьи.

Согласно материалам Горьковского гепатологического центра, при гепатите А (возрастная группа 15—25 лет) данные эпиданамнеза оказались информативными у 36% больных. При гепатите В заражение чаще всего было связано с повторными инъекциями в стационаре и переливаниями крови (табл. 15).

Данные эпиданамнеза в дальнейшем дополняются информацией из санэпидстанций по результатам проведенного эпидемиологического обследования. При обос-

новании диагноза важно учитывать общую эпидситуацию, сложившуюся в отношении гепатитов А и В в данном населенном пункте. При предположении о гепатите А принимается во внимание сезонность, наибольшая вероятность заболевания в осенне-зимний период.

Инкубационный период. Гепатит А называют гепатитом с короткой (3—5 нед, чаще 25—30 дней), гепатит В — гепатитом с длительной инкубацией (2—6 мес, чаще 3—4 мес). Несколько короче инкубация при его посттрансфузионном генезе (3 мес), что объясняют массивностью заражения. Промежуточный по продолжительности инкубационный период присущ гепатитам ни А, ни В (30—40 дней при эпидемическом, 50—75 дней при посттрансфузионном). Вполне понятно, что продолжительность инкубации при первичном осмотре больных удастся учесть редко, в основном при групповых заболеваниях с установленным источником инфекции. Большей частью данная информация становится доступной клиницисту уже на более позднем этапе, после проведения эпидемиологического обследования.

Сроки болезни. Учет давности заболевания — день начала болезни, день появления желтухи — всегда представляет клинически ценную информацию. Самостоятельного диагностического значения она не имеет, однако служит важной точкой отсчета, позволяющей оценить динамику течения болезни, ее соответствие с развитием инфекционного процесса, характерным для гепатита А или В. Кроме того, учет давности болезни характеризует сроки госпитализации больных и является важным критерием оценки своевременности диагностики вирусных гепатитов в лечебно-профилактических учреждениях. Систематический анализ и обсуждение клинико-поликлинических параллелей, в частности сроков госпитализации больных, важны для постоянного совершенствования лечебной службы, обеспечения ранней диагностики гепатитов А и В.

Возраст больных. Вполне понятно, что фактор возраста приобретает диагностическую информативность только в сочетании с соответствующими клинико-эпидемиологическими данными. Дети, практически любого возраста, могут заболеть гепатитом В и, наоборот, взрослые — гепатитом А. Разграничение гепатита А как исключительно педиатрической, а гепатита В как заведомо непедиатрической проблемы совершенно необоснованно. В частности, важно привлечь внимание к той

категории взрослых, на долю которой приходится 20% заболеваемости гепатитом А. Это молодые люди в возрасте от 15 до 25—30 лет. Подтверждением может служить сравнительно высокая заболеваемость гепатитом А среди лиц призывного возраста, определившая актуальность данной инфекции для военно-медицинской службы [Матковский В. С. и др., 1982]. С другой стороны, в этой же возрастной группе сравнительно нередко регистрируется гепатит В, что дополнительно подтверждает недопустимость формального учета возрастного фактора в раздельной диагностике гепатитов А и В.

Сопутствующие заболевания. Преимущественная частота сопутствующих заболеваний при гепатите В, сравнительно с гепатитом А, хорошо известна. Она зависит от большей вероятности реализации парентерального механизма заражения среди лиц с отягощенным преморбидным фоном. Гепатит В справедливо называют гепатитом-микст, ассоциативным гепатитом, болезнью больного человека [Угрюмов Б. Л., 1980]. Однако этот признак не является облигатным и приобретает значение в раздельной диагностике гепатитов А и В только в сочетании с другими данными.

Преджелтушный период. Согласно нашим многолетним наблюдениям, при желтушной форме вирусных гепатитов преджелтушная фаза ретроспективно устанавливается у 95—97% больных. Однако из их числа диагноз гепатита до появления желтухи был поставлен только у отдельных лиц. Распознавание гепатита А, а равно и гепатита В, в преджелтушную фазу болезни пока составляет скорее исключение, чем правило. Это обусловлено, с одной стороны, поздней обращаемостью больных, особенно взрослого населения, и, с другой, дефектами диагностического алгоритма врачей, отсутствием целенаправленности, необходимой для раннего распознавания вирусных гепатитов. Вместе с тем именно в преджелтушном периоде, как уже было отмечено, больные гепатитами А и В высококонтагиозны, поэтому своевременное их выявление и изоляция имеют большое значение в борьбе за снижение заболеваемости. Из этого совершенно очевидно, что диагностика гепатитов в преджелтушном периоде должна рассматриваться как одна из первоочередных задач.

В клинической симптоматологии преджелтушного периода нет моносимптомов, выявление которых позволило бы сразу же задуматься о развитии гепатита А или

гепатита В. Клинические проявления складываются из самых различных отклонений, большей частью нерезко выраженных и, как может показаться, мало связанных между собой, причем субъективная картина болезни заметно преобладает над объективными изменениями. Перед врачом стоит нелегкая задача увидеть в этом множестве определенные симптомокомплексы, которые в своей совокупности приобретают диагностическую информативность.

Принято разграничивать 3 основных варианта течения преджелтушного периода: диспепсический, катаральный («гриппоподобный») и артралгический («ревматоидный»). Первые два более характерны для гепатита А, третий — для гепатита В. Однако практически в чистом виде они регистрируются далеко не всегда. Часто преджелтушный период при обоих гепатитах протекает по смешанному типу, включающему сочетание разных признаков.

Для раздельной диагностики гепатитов важен учет характеристики начала и общей продолжительности преджелтушного периода. Гепатиту А присуще очерченное острое начало болезни, четко устанавливается дата 1-го дня болезни. При гепатите В 1-й день болезни не столь очевиден, начало болезни чаще постепенное, как бы «прикрытое». Преджелтушный период при гепатите А большей частью продолжается менее недели (4—5 дней), при гепатите В обычно растянут до 7—12 дней.

При том и другом гепатите заболевание начинается с ухудшения общего самочувствия. Больные отмечают недомогание, необъяснимую слабость, вялость, быструю утомляемость, чувство разбитости. Появляются нерезкие головные боли, нарушается сон. Если в преджелтушном периоде больные с подобными жалобами обращаются к врачу, у них находят признаки астенизации, вегетативные расстройства. Состояние нередко трактуется как «переутомление», и больному рекомендуют отдых, прогулки, занятия спортом. Несостоятельность такой оценки становится очевидной только после появления желтухи. При гепатите А, согласно материалам клиники Н. И. Нисевич (1981), у детей часто отмечаются повышенная раздражительность, нервозность, они становятся капризными, теряют интерес к играм.

В первые дни преджелтушного периода у многих больных отмечается температурная реакция. При гепатите А она нередко достигает уровня высокой лихорадки

(38—39 °С), при гепатите В — чаще ограничивается субфебрилитетом. Температурная реакция сохраняется 1—2, реже 3—4 дня. Повышение температуры обычно сопровождается познабливанием, чувством ломоты в костях, мышечными болями. Подобный симптомокомплекс не содержит никаких специфических черт. Он встречается при разных инфекциях в фазу начинающейся генерализации процесса и может быть обозначен как инфекционно-токсический синдром.

В преджелтушную фазу гепатита А (особенно у детей) нередко наблюдается катар слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Характерны жалобы на затруднение при глотании, чувство першения в горле, заложенность носа, реже насморк, кашель. При осмотре зева отмечается легкая гиперемия слизистой оболочки глотки, мягкого неба, отечность язычка. Катаральные явления могут сопровождаться слабовыраженной инъекцией сосудов конъюнктив и склер. Все эти симптомы выражены нерезко и, как правило, быстро проходят. При гепатите В катаральный вариант преджелтушной фазы гепатита встречается редко.

При гепатите В в преджелтушном периоде больных часто беспокоят суставные боли. Они локализуются преимущественно в крупных суставах: коленных, голеностопных, плечевых, — могут мигрировать. Боли не достигают особой остроты, но достаточно упорны, особенно по ночам, мало изменяются при приеме анальгетиков, носят характер артралгии при отсутствии объективных признаков поли- или моноартрита. Подобную симптоматику, полагаем, можно рассматривать как одно из проявлений токсико-аллергического синдрома, что в известной мере подтверждается иногда развивающимися в преджелтушную фазу болезни уртикарными элементами экзантемы.

Правильной оценке разных вариантов инфекционно-токсического синдрома в преджелтушном периоде вирусных гепатитов помогает то, что они, как правило, сочетаются с диспепсическими расстройствами, совершенно нетипичными для острых респираторных и иных заболеваний. С 1-го дня болезни больные отмечают ухудшение, иногда полное исчезновение аппетита. Пища теряет для них вкусовые качества. Потере вкуса может сопутствовать нарушение обоняния. У привычных курильщиков исчезает потребность в курении. Больные отмечают постоянную или перемежающуюся тошноту,

нередко возникает рвота, иногда повторная. Характерны жалобы на чувство тяжести в подложечной области. Язык большей частью обложен. Живот несколько вздут. Может наблюдаться дисфункция кишечника — задержка стула, чередующаяся с послаблением. Диспепсические расстройства могут сочетаться с тупыми болями в животе. У детей в преджелтушную фазу гепатита А иногда регистрируются острые абдоминальные боли, симулирующие синдром острого живота. При гепатите В абдоминальный синдром практически не встречается.

Клиническая симптоматология преджелтушного периода вирусных гепатитов содержит и прямые подтверждения вовлечения печени в патологический процесс. Больные часто предъявляют жалобы на ощущение горечи во рту, боли в правом подреберье, зуд кожи, особенно в ночные часы, когда тело согревается под одеялом. Эти жалобы столь постоянны при заболеваниях печени и желчных путей, что их «гепатологическая» обусловленность широко известна. У части больных, у которых течение болезни удастся проследить с самого начала, еще до появления желтухи регистрируется увеличение размеров печени, а иногда и селезенки.

За 1—2 дня до появления желтухи выявляется высокоинформативный признак — отчетливое потемнение мочи. Насыщенная концентрированная моча нередко наблюдается при инфекциях, протекающих с повышением температуры. Однако специально проведенные в нашей клинике наблюдения подтвердили развитие в преджелтушном периоде вирусных гепатитов холурии. При встряхивании банки с мочой появляется яркоокрашенная оранжевая пена, нередко отмечаются желтые пятна на белье. Присутствие билирубина в моче подтверждается и по данным качественных проб с реактивом Фуше [Паращенко В. И., 1973]. При количественном анализе содержание билирубина составляет 3,4—6,8 мкмоль/л. Эти данные определяют необходимость доступного клинико-лабораторного контроля за признаками начинающейся холурии при массовом обследовании контактных лиц в эпидемических очагах гепатита А, а также в практике работы врачей поликлиник при малейшем подозрении на вирусный гепатит. Потемнение мочи иногда уже в преджелтушном периоде сочетается с посветлением кала. Правда, для разграничения гепатитов А и В ни потемнение мочи, ни посветление кала не информативны.

Наши сравнительные материалы, характеризующие особенности клинических проявлений преджелтушного периода гепатитов А и В, суммированы в табл. 16. В нее включены лишь те признаки, различия в которых оказались статистически достоверными ($p < 0,05$). Группу больных гепатитом А составили молодые люди в возрасте 15—25 лет.

Таблица 16

Сравнительная частота разных признаков
преджелтушного периода при гепатитах А и В (в %)

Признаки	Гепатит А	Гепатит В
Начало болезни острое	72	16
Начало болезни постепенное	28	84
Температура тела 38 °С и выше	63	18
Длительность преджелтушного периода до 7 дней	81	27
Длительность преджелтушного периода 7 дней и больше	19	73
Артралгия	12	36
Симптомы катара верхних дыхательных путей	12	3

Желтушный период. Интенсивная желтуха всегда очевидна и сразу бросается в глаза. Вместе с тем распознавание начинающейся желтухи требует целенаправленного осмотра больного и наличия хорошего, обязательно дневного, освещения. Первично желтуха обнаруживается на склерах, слизистой оболочке мягкого неба и дна языка и только потом распространяется на кожу лица, туловища, конечностей. Потемнение мочи после развития желтухи становится более выраженным. В этот период болезни экскреция билирубинглюкуронидов с мочой становится основным механизмом их выделения. Выведение желчных пигментов с фекалиями прекращается. Появляется стабильно обесцвеченный «глинистый» кал, соответствующий наступлению фазы ахолии.

Сам по себе факт установления желтухи для раздельной диагностики гепатитов А и В не информативен. Однако существенное дифференциально-диагностическое значение имеет оценка динамики состояния больных при развитии у них желтухи. У больных гепатитом А появление желтухи в большинстве случаев сопровождается не ухудшением, а, наоборот, улучшением самочувствия. Это относится прежде всего к устранению

признаков инфекционно-токсического синдрома. Исчезают познабливание, ломота в костях и мышцах. Имеются основания считать, что смена преджелтушной фазы желтушной знаменует при гепатите А снижение генерализованных проявлений инфекционного процесса. Этому соответствует быстрое прекращение элиминации вируса с фекалиями, наступающее уже в первые дни желтухи. Уменьшаются диспепсические расстройства, быстро улучшается аппетит, больных меньше беспокоит тошнота, прекращается рвота. При легких формах гепатита А это, по существу, уже соответствует перелому в течении болезни. Самочувствие больных в дальнейшем остается благоприятным. Желтуха обычно не достигает большой интенсивности и быстро исчезает.

При гепатите В подобная динамика наблюдается редко. Как правило, при появлении желтухи самочувствие больных не улучшается, а ухудшается. Это, в частности, относится к сохраняющимся диспепсическим расстройствам. Желтуха стабилизируется, что уже в этот ранний период свидетельствует о более глубокой органной патологии собственно печени. Отмеченные различия, конечно, не абсолютны. Однако, полагаем, они заслуживают внимания при решении задачи раздельной диагностики гепатитов А и В на догоспитальном уровне. Близкая к гепатиту В динамика развития болезни с постепенным ее началом в преджелтушном периоде и отсутствием закономерного улучшения при появлении желтухи характерна также для больных гепатитом ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения [Фаворов М. О., 1981].

В ранней диагностике вирусных гепатитов первостепенное значение имеет тщательное клиническое исследование печени (пальпация, перкуссия, поколачивание). Важно не только установить наличие увеличения печени, но и оценить ее размеры, консистенцию (в значительной мере характеризующую давность процесса), чувствительность, болезненность. Определение размеров требует установления верхней и нижней границ печени. При этом учитываются так называемые ординаты М. Г. Курлова — расстояния между нижней и верхней границами печени по правой срединно-ключичной, правой и левой парастеральным линиям.

В желтушном периоде гепатита увеличение размеров печени регистрируется практически у всех больных. Этому, наряду с действительным прогрессированием

процесса, в определенной мере способствует и более целенаправленное исследование больных в связи с установлением у них желтухи. Увеличение печени регистрируется в равной мере при гепатитах А и В, поэтому выявление гепатомегалии само по себе для их дифференциального диагноза служить не может. Однако следует иметь в виду, что при гепатите А относительно чаще, чем при гепатите В, гепатомегалия сочетается с увеличением селезенки, что достаточно широко известно в педиатрической практике. Согласно нашим наблюдениям, при первичном обследовании взрослых больных гепатоспленомегалия также чаще регистрируется при гепатите А. Степень увеличения селезенки, как правило, незначительная, устанавливается в основном по данным перкуссии.

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ

Лабораторные критерии существенно дополняют клинико-эпидемиологические данные, обеспечивая раздельную нозологическую диагностику вирусных гепатитов. Они включают индикацию специфических маркеров вирусов и определение комплекса неспецифических тестов, способствующих диагностике гепатитов. Неспецифические лабораторные методы исследования сами по себе не имеют решающего значения в разграничении гепатитов А и В. Однако они составляют первую батарею тестов, способствующих раннему выявлению больных вирусными гепатитами и с учетом клинико-эпидемиологических данных приобретают высокую информативность.

Специфические маркеры. За 20 лет, прошедших со времени открытия HB_sAg , индикация специфических маркеров возбудителей гепатитов постоянно совершенствовалась. Разработаны 2-е и 3-е поколения методов, твердофазные радио- и энзимоиммунологические методы исследований, обладающие наиболее высокой чувствительностью. Стала возможной индикация маркеров не только гепатита В, но и гепатита А. Испытываются тест-системы для индикации маркеров гепатитов ни А, ни В.

Широкое внедрение этих методов в клиническую и эпидемиологическую практику существенно обогатило возможности раздельной диагностики и дифференциальной диагностики вирусных гепатитов.

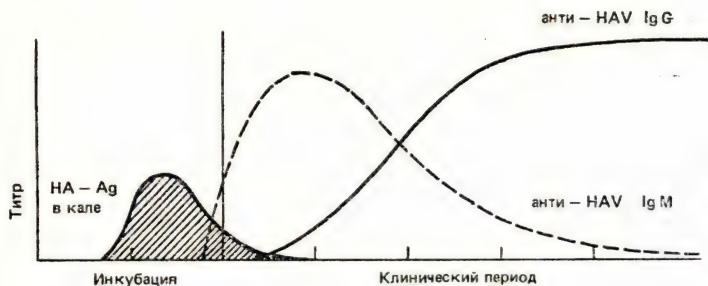


Рис. 13. Динамика специфических маркеров вируса гепатита А.

Маркеры вируса гепатита А. Пока не получили широкого применения, однако вошли в методические рекомендации МЗ СССР и должны быть известны практическим врачам. В ранней диагностике гепатита А наиболее надежным критерием подтверждения диагноза служит высокий титр специфических антител (анти-HAV), принадлежащих к иммуноглобулинам класса М. Они характеризуют раннюю фазу иммунного ответа. При гепатите А нарастание титра антител, относящихся к IgM, начинается еще в инкубационном периоде, за 5—10 дней до появления первых симптомов болезни, и быстро прогрессирует. К моменту первичного обращения больного к врачу титр антител IgM успевает достичь высокого уровня, подтверждающего диагноз гепатита А.

Как показано на рис. 13, нарастание анти-HAV, принадлежащих к IgG, фиксируется в более поздние сроки — в фазу реконвалесценции — и поэтому не может явиться критерием для ранней диагностики. Недостаточно информативно также суммарное определение титра анти-HAV без разделения на классы иммуноглобулинов. Приходится учитывать, что анти-HAV достаточно часто (среди лиц старше 50 лет более чем у $\frac{2}{3}$) регистрируются в иммуноструктуре здорового населения. Для подтверждения диагностического значения суммарных анти-HAV обязателен динамический контроль с забором парных сывороток в острую фазу болезни и повторно через 7—10 дней, т. е. уже в периоде реконвалесценции [Deinhardt F., Gust J. D., 1982]. Ко времени начала клинических проявлений болезни у многих больных НА-антиген перестает обнаруживаться, что делает его индикацию с диагностическими целями нецелесообразной. Индикация НАА_g используется в эпидемиологической практике при проведении массовых

обследований контактных лиц в детских эпидемических очагах гепатита А [Стаханова В. М. и др., 1983].

Маркеры вируса гепатита В. Индикация их, в частности определение HB_sAg , стала достоянием широкой практики и регламентирована приказами МЗ СССР № 300 и № 752.

HB_sAg . Обнаружение HB_sAg подтверждает острое или хроническое инфицирование вирусом гепатита В (HBV). При остром заболевании HB_sAg выявляется в сыворотке крови в последние 1—2 нед инкубации

Таблица 17

Сравнительная чувствительность и специфичность разных методов индикации HB_sAg

Методы	Чувствительность	Специфичность
Реакция преципитации в геле (РПГ)	+	++
Встречный иммуноэлектрофорез (ВИЭФ)	+	+
Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА)	++	++
Способ сэндвич-обработки (СО)	++	++
Радиоиммунный анализ (РИА)	+++	++
Иммуноферментный анализ (ИФА)	+++	++

и в первые 2—3 нед клинического периода. В более поздние сроки у большинства больных HB_sAg связывается антителами с образованием иммунных комплексов и перестает обнаруживаться в крови. Циркуляция свободного HB_sAg в крови может ограничиваться несколькими днями, поэтому следует стремиться к раннему первичному обследованию больных, по возможности на догоспитальном этапе или, во всяком случае, в первые дни госпитализации. С другой стороны, установлено, что у части больных гепатитом В, в отличие от больных гепатитом А, наблюдается длительное персистирование антигена, что уже имеет не столько диагностическое, сколько прогностическое значение (см. гл. III).

Частота выявления HB_sAg , при прочих равных условиях, зависит от чувствительности использованного метода индикации (табл. 17). Методы I-го поколения — РПГ и ВИЭФ — наиболее просты, доступны повсеместно, получили самое широкое применение, но не отличаются высокой чувствительностью. Определенное преи-

мущество имеют методы 2-го поколения — РПГА и СО, внедренные в клиническую практику в более поздний период. Наиболее чувствительны РИА и ИФА, но их широкое применение существенно ограничивается необходимостью в специальном оборудовании и реактивах. В целях анализа сравнительной ценности разных методов индикации НВ_sAg в нашей клинике О. В. Корочкиной проводились параллельные исследования. В острую фазу гепатита В методами РПГ и ВИЭФ НВ_sAg был обнаружен в 55,0 и 60,3% случаев, методами РПГА и СО у 70,0 и 71,3% больных. Согласно данным Института вирусологии, у аналогичных контингентов больных методами РИА и ИФА НВ_sAg выявляется у 80—90% больных.

Сравнительная чувствительность разных методов соответствует возможности улавливать в крови разные концентрации НВ_sAg. По данным Е. С. Кетиладзе и соавт. (1982), в острую фазу гепатита В у 65—70% больных НВ_sAg обнаруживается в достаточно высоких концентрациях (1—50 мкг/л), которые тестируются регламентированными методами. Использование РИА и ИФА позволяет дополнительно выявлять 10—15% больных, у которых НВ_sAg содержится в меньших количествах. Согласно нашим наблюдениям, в острую фазу гепатита В малые концентрации НВ_sAg определяются преимущественно при асимптомной, безжелтушной, а также фульминантной формах болезни [Соринсон С. Н. и др., 1984]. Следовательно, именно при этих вариантах НВV-инфекции особенно важно использовать высокочувствительные методы индикации НВ_sAg. В диагностике типичных желтушных нефульминантных форм гепатита В преимущество РИА и ИФА не столь ощутимо. Принятые повсеместно методы индикации НВ_sAg практически достаточны.

Отметим, что при всех методах индикации, даже высокочувствительных, остается группа антиген-негативных больных острым гепатитом В, которая составляет около 10—15%. Это в основном лица с поздними сроками обращения и обследования, когда свободный НВ_sAg уже связан с антителами. В таких случаях подтверждение диагноза требует индикации других маркеров НВV, прежде всего анти-НВ_c.

В соответствии с общими принципами диагностики инфекционных болезней подчеркнем, что при наличии убедительных клинико-эпидемиологических данных от-

рицательные результаты индикации HB_sAg не могут служить основанием для исключения диагноза гепатита В. Согласно существующим указаниям, результаты индикации — HB_sAg (+) или HB_sAg (—) — следует отражать при формулировке окончательного диагноза гепатита В и выносить на лицевую сторону истории болезни (см. схему 1).

Отметим, что индикация HB_sAg методом ВИЭФ не абсолютно специфична. Иногда регистрируются ложноположительные результаты, которые могут явиться источником врачебных ошибок. При возникновении сомнений исследование повторяют в соответствии с правилами контроля (применение дополнительного абсорбента, предварительное кипячение в водяной бане в течение 30 с). Целесообразны также повторные исследования с использованием наиболее специфичных методов индикации — РИА, ИФА, а из широко доступных — РПГА, РПГА, СО.

Анти- HB_s . Индикация возможна только с помощью РИА, ИФА, и, частично РПГА. Обнаруживаются анти- HB_s в крови не сразу после исчезновения HB_sAg . Продолжительность фазы «окошка» варьирует в пределах от нескольких недель до нескольких лет, но у большинства больных острым гепатитом В анти- HB_s выявляются через 2—4 мес от начала болезни, т. е. уже в фазу реконвалесценции. Они принадлежат к классу IgG. В этом случае индикация анти- HB_s имеет важное клиническое значение для оценки течения гепатита В и его исходов, характеризует иммунный ответ больных. Так, обнаружение анти- HB_s в сочетании с анти- HB_e рассматривают как наиболее надежный критерий развития постинфекционного иммунитета и выздоровления после острого гепатита В [Hoofnagle J. H., 1981]. Однако в диагностическом плане выявление анти- HB_s может служить лишь критерием ретроспективной диагностики гепатита ранее не уточненной этиологии. Если у больного с подозрением на гепатит В анти- HB_s класса IgG обнаруживаются в острую фазу болезни, они не могут явиться подтверждением диагноза, а должны рассматриваться только как анамнестическая информация, свидетельствующая о ранее перенесенной инфекции. В дальнейшем это подтверждается отсутствием нарастания титра в динамике болезни. Трудность оценки усугубляется тем, что анти- HB_s -IgG, а равно суммарные анти- HB_s без разделения на классы, обнаруживаются

у 40—50% здорового населения, особенно часто в старших возрастных группах [Кетиладзе Е. С., Мейнард Дж., 1981]. Эти антитела с близкой частотой регистрируются при гепатите ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения, что дополнительно снижает их информативность [Михайлов М. И. и др., 1984]. У небольшой части больных гепатитом В выявляются так называемые ранние анти-НВ_s класса IgM. Они обнаруживаются уже в острую фазу болезни и являются важным критерием, прежде всего, особой тяжести течения гепатита В (см. гл. III).

НВ_sAg, анти-НВ_s. НВ_sAg обнаруживается только в ядрах гепатоцитов при морфологическом исследовании биоптатов печени и на аутопсии, что представляет лишь специальный интерес. В крови в свободном виде НВ_sAg не выявляется. Сердцевинное расположение НВ_sAg, близкое к ядру вируса, определяет его высокую иммуногенность. В сыворотке крови больного острым гепатитом В очень быстро появляются анти-НВ_s, индикация которых имеет важное диагностическое значение. Выявление анти-НВ_s требует использования РИА и ИФА, позволяющих выделять антитела класса IgM. Они обнаруживаются в высоких титрах уже в начале острой фазы болезни, еще до появления или в первые дни желтухи, иногда даже в конце инкубации. Выявление анти-НВ_s-IgM является убедительным критерием диагностики гепатита В, особенно при отрицательных результатах индикации НВ_sAg. Анти-НВ_s-IgM циркулируют в крови в течение нескольких месяцев, а затем исчезают, что рассматривается как признак очищения организма от НВV. Для целей ретроспективной диагностики гепатита В может быть использована индикация анти-НВ_s и без разделения иммуноглобулинов на классы.

НВ_eAg, анти-НВ_e. Обнаруживаются наиболее полно методами РИА и ИФА. В условиях клинической и эпидемиологической практики могут быть использованы и более доступные методы индикации, разработанные на основе РПГ. Они позволяют уловить только высокие концентрации НВ_eAg, однако в основном достаточно информативны. Для контроля за анти-НВ_e эти методы недостаточны. Особый интерес к индикации НВ_eAg определяется тем, что его обнаружение характеризует активную репликативную фазу инфекционного процесса. Установлено, что высокие титры НВ_eAg соответствуют высокой ДНК-полимеразной активности, нередко

сочетаются с обнаружением полных частиц Дейна и характеризуют активную репликацию вируса. Наличие HB_sAg в крови свидетельствует о высокой ее инфекционности. Установлено, что при попадании сыворотки крови, содержащей HB_sAg , в кровь здорового человека опасность заражения на много порядков выше, чем после наступления сероконверсии с исчезновением HB_sAg и появлением анти- HB_e . При этом титр HB_sAg может остаться без изменения [Shikata T., 1977]. Индикация HB_sAg и анти- HB_e имеет не столько диагностическое, сколько прогностическое и эпидемиологическое значение.

Т а б л и ц а 18

Сочетанная оценка специфических маркеров вируса гепатита В
[по Deinhardt F., Gust J. H., 1982]

Фазы инфекционного процесса	HB_sAg	HB_eAg	Анти- HB_e	Анти- HB_c	Анти- HB_s
ОГВ (инкубация, начальная фаза)	+	+	—	—	—
ОГВ, ХГВ	+	+	—	+	—
ОГВ (поздняя фаза), ХГВ	+	—	+	+	—
ОГВ (выздоровление)	—	—	+	+	+
ГВ в прошлом	—	—	—	+	+
ГВ в прошлом (может быть и без предшествующей инфекции)	—	—	—	—	+
ГВ в прошлом. Ранняя реконвалесценция, ХГВ	—	—	—	+	—

Примечание. ГВ (ОГВ, ХГВ) — гепатит В (острый, хронический).

Комплексная оценка. Наиболее информативна сочетанная индикация специфических маркеров HBV (табл. 18). Комплексный подход важен не только для диагностики гепатита В, но и для уточнения особенностей его течения. Как видно из таблицы, интерпретация результатов не всегда однозначна. Поэтому анализ следует проводить с обязательным учетом клинических данных и результатов других лабораторных исследований. Для большей наглядности динамика специфических маркеров HBV в разные фазы инфекционного процесса показана на рис. 14.



Рис. 14. Динамика специфических маркеров вируса гепатита В.

Специфические маркеры в диагностике гепатитов ни А, ни В. В этих целях наиболее информативно комплексное исследование анти-НАV-IgM, HB_sAg и анти-HB_c-IgM (табл. 19). Отсутствие анти-НАV-IgM позволяет исключить гепатит А, а в отсутствие анти-HB_c-IgM — гепатит В. Индикация HB_sAg сама по себе для этого недостаточна, поскольку гепатит ни А, ни В, с парентеральным механизмом заражения нередко развивается на фоне «носительства» HB_sAg, в частности его интегративной формы. Считают, что среди больных острым гепатитом разной этиологии, у которых обнаруживается HB_sAg, по крайней мере у 10%, его индикация (при отсутствии анти-HB_c-IgM) не может служить подтверждением диагноза гепатита В. Диагностика гепатитов ни А, ни В затрудняется и тем, что специфические маркеры НАV и HBV, как правило, отсутствуют у больных с невирусной патологией печени (алкогольные, лекарственные гепатиты). Поэтому оценка результатов индикации специфических маркеров НАV и HBV требует детального анализа клинико-эпидемиологических данных, а также изменений других лабораторных показателей. Наконец, приходится учитывать возможность микст-инфекции, развитие гепатита смешанной этиологии.

Примеры оценки сочетанной индикации специфических маркеров НАV и HBV у больных острым гепатитом приведены в табл. 19.

Неспецифические показатели. В диагностике гепатитов А и В традиционно широко используют биохимические методы исследования — энзимные тесты, определение билирубина, белковые пробы. В последние годы их стали дополнять оценкой иммунологического статуса. В более ранний период к критериям диагноза болезни Боткина относили также лейкопению с относительным

лимфоцитозом. Однако эти сдвиги весьма непостоянны и сами по себе малоинформативны. Контроль за показателями клинического анализа крови имеет при вирусных гепатитах не столько диагностическое, сколько дифференциально-диагностическое значение, а также важен в распознавании осложнений.

Таблица 19

Основные маркеры HAV и HBV у больных острым гепатитом
разной этиологии [по Hoofnagle J. H., 1981]

Этиология гепатита	Анти- HAV—IgM	HB _s Ag	Анти- HB _c —IgM
ГА	+	—	—
ГА у носителей HB _s Ag	+	+	—
ГВ	—	+	+
ГНАНВ и иной этиологии	—	—	—
ГНАНВ и иной этиологии у носителей HB _s Ag	—	+	—

Примечание. ГА — гепатит А, ГВ — гепатит В, ГНАНВ — гепатит ни А, ни В.

Энзимные тесты. Высококочувствительные индикаторы цитолиза гепатоцитов являются своего рода «маркерами цитолитического синдрома» [Schmidt et al., 1977], что и определяет их большое значение в диагностике вирусных гепатитов. Среди большого числа энзимных тестов наибольшее значение для выявления больных вирусными гепатитами приобрело определение активности аминотрансфераз — аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Кровь для исследования забирают натошак в стерильную сухую центрифужную пробирку (в хилезной и гемолизированной крови могут быть искажения результатов). Пределы нормальных колебаний ферментных тестов приведены в табл. 20. При гепатитах более чувствительным является определение активности АлАТ, степень повышения АсАТ обычно несколько меньшая. Это объясняется тем, что АлАТ — чисто цитоплазматический фермент, содержащийся исключительно в гиалоплазме гепатоцитов, а АсАТ включает изоэнзим, локализующийся в митохондриях. Поэтому при цитолитическом процессе, развивающемся в печени у больных вирусными гепатитами, преобладает «вымывание» АлАТ. С другой стороны, при некробиозе клеток с вовлечением в процесс митохондрий, например в мышце сердца при остром инфаркте

миокарда, превалирует элиминация АсАТ. Вот почему нередко АлАТ называют «печеночной», а АсАТ — «сердечной» аминотрансферазой. Параллельное определение двух энзимов позволяет полнее оценить характер гиперферментемии. Обычно рассчитывается коэффици-

Таблица 20

Сывороточные энзимные тесты

Ферменты	Специфичность для печени	Локализация в гепатоците	Методы исследования	Пределы нормальных колебаний
Аланинаминотрансфераза (АлАТ)	—	Гиало-плазма	Реакция с 2,4-динитрофенилгидразином (Райтмана — Френкеля)	0,03—0,19 мкмоль/(с·л)
Аспартатаминотрансфераза (АсАТ)	—	Гиало-плазма митохондрий	Реакция с 2,4-динитрофенилгидразином (Райтмана — Френкеля)	0,03—0,13 мкмоль/(с·л)
Сорбитдегидрогеназа (СДГ)	+	Митохондрии	Реакция с резорцином (Февела — Товарека)	0—0,06 мкмоль/(с·л)
Фруктозо-1-фосфатальдолаза (Ф1ФА)	+	Гиало-плазма митохондрии	Шапиро в модификации Брагинского	0—1 ЕД
Уроканиназа	+	Ядро	Буробина	0—1 ЕД
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	—	Микросомы, цитоплазматическая сеть	Реакция с субстратом β -глицерофосфатом (Боданского)	0,14—0,36 мкмоль/(с·л)

* — коэффициент пересчета ммоль/(ч·л) в нмоль/(с·л) составляет 278.

ент АсАТ/АлАТ, в норме близкий к 1. Его снижение ($\leq 0,7$) дополнительно подтверждает «печеночный», а повышение ($\geq 1,3$), наоборот, «непеченочный» генез гиперферментемии. Данный коэффициент рассматривают как «лучший индикатор повреждения печени» [De Rittis F., 1973].

Для оценки природы гиперферментемии, ее гепатогенной зависимости, служит также исследование активности так называемых печеночноспецифических ферментов — сорбитдегидрогеназы, фруктозо-1-фосфа-

тальдолазы, уроканиназы и некоторых других. В отличие от аминотрансфераз, они локализуются преимущественно в печеночных клетках, а в других тканях обнаруживаются в меньших количествах или вообще отсутствуют. Их выявление в крови подтверждает связь гиперферментемии с патологией печени. Вместе с тем в качестве индикаторных диагностических тестов они никаких преимуществ сравнительно с определением АлАТ и АсАТ не имеют и даже уступают им в чувствительности.

Ценность энзимных тестов, прежде всего контроля за АлАТ и АсАТ, состоит в том, что они являются, по существу, наиболее ранними критериями для постановки диагноза вирусных гепатитов. Об этом, в частности, свидетельствует опыт работы в эпидемических очагах гепатита А. В многочисленных исследованиях было показано, что гиперферментемия закономерно регистрируется не только в желтушном и преджелтушном периоде болезни, но уже в фазе инкубации, за 5—25 дней до появления первых клинических симптомов гепатита. В зарубежной литературе аналогичные результаты были получены в опытах с волонтерами, зараженными инфицированной кровью больных гепатитом В. Для раздельной диагностики гепатитов А и В энзимные тесты самостоятельного значения не имеют.

Показатели обмена билирубина. Существенно дополняют клиническую оценку желтухи. Обмен билирубина представляет сложный многоэтапный процесс, направленный на его обезвреживание и выведение. Схематически он представлен на рис. 15.

Образование билирубина происходит в процессе гемолиза эритроцитов и разрушения гемоглобина. В физиологических условиях каждые сутки гемолизируется примерно 1% от общего количества циркулирующих эритроцитов. Продолжительность их жизни у человека составляет 100—130 дней. При этом разрушается 6—7 г гемоглобина, из которых образуется 200—250 мг билирубина. Это количество и выводится в течение суток. При накоплении в организме билирубин, благодаря высокой липофильности, легко проникает в ткани, особенно в ЦНС, и может оказать токсическое действие. Хорошо известны, например, билирубиновые энцефалопатии у новорожденных.

В жидких средах организма, в частности в крови, билирубин практически нерастворим. Для его переноса

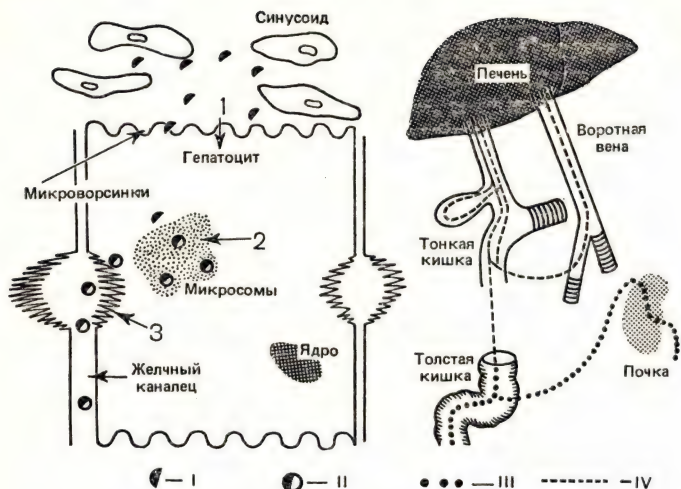


Рис. 15. Основные этапы обмена билирубина.

I — билирубин свободный; II — билирубин связанный; III — уробилиноген; IV — стеркобилиноген.

требуются носители, которыми служат белки, главным образом альбумин плазмы. Связывающая емкость альбумина весьма велика — 1 г связывает 15—16 мг билирубина. Следовательно, при нормальном содержании альбумина (40 г/л), даже при самой интенсивной желтухе, обеспечивается полное связывание билирубина. Образование альбумин-билирубиновых комплексов — один из основных механизмов, предупреждающих отложение билирубина в тканях.

Последующие превращения билирубина происходят в гепатоцитах. Они включают три последовательных процесса: захват билирубина печеночными клетками, конъюгацию (связывание) свободного билирубина с глюкуроновой кислотой и экскрецию конъюгатов в желчные каналцы. Захват осуществляется мембраной синусоидального полюса гепатоцитов после предварительной диссоциации альбумин-билирубинового комплекса. В процессе конъюгации к молекуле билирубина присоединяются две молекулы глюкуроновой кислоты с образованием сложного эфира — билирубиндиглюкуронида. Это ферментзависимая реакция, катализируемая глюкуронил-трансферазой. В отличие от свободного билирубина, билирубиндиглюкурониды растворимы, что и обеспечивает возможность их экскреции в желчные капилля-

ры. Свободный билирубин в желчь практически не поступает. Экскреция глюкуронидов билирубина в желчь происходит через билиарную мембрану гепатоцитов. Это активный секреторный процесс, обеспечивающий резкое увеличение концентрации билирубина в желчи сравнительно с плазмой. Функцию экскреции рассматривают как потенциально наиболее уязвимое звено внутрипеченочного метаболизма билирубина. В наших исследованиях было показано, что у больных вирусными гепатитами первично страдает функция экскреции, затем присоединяются нарушения захвата билирубина, а функция конъюгации нарушается в последнюю очередь.

Поступая с желчью в кишечник, билирубинглюкуронид под влиянием дегидрогеназ кишечной микрофлоры восстанавливается в уробилиноген. Причем по мере продвижения по кишечнику происходит дальнейшая его редукция с последовательным образованием D-, J- и L-уробилиногенов. Уробилиногены, выделяясь с калом, окисляются и превращаются в уробилиновые тела (уробилины), пигменты желтого цвета. Конечным продуктом обмена билирубина является L-уробилин (стеркобилин) — основной пигмент кала.

В тонкой кишке уробилиногены, в отличие от билирубина, частично всасываются и через систему портальной вены попадают в печень, где трансформируются в дипирролы или вновь реэскретируются в желчь. Такая кишечно-печеночная циркуляция уробилиногенов представляет нормальный механизм их обмена, препятствующий поступлению в кровь. При нарушении процесса реэскреции, так же как и при избыточном образовании, уробилиногены поступают в кровь и частично проникают в мочу. Это прежде всего относится к фракции J-уробилиногена, который даже называют пигментом больной печени.

Почечная экскреция билирубина представляет компенсаторный механизм. В физиологических условиях, при циркуляции в крови преимущественно свободного билирубина, почки не участвуют в его выведении. В нашей лаборатории было показано, что механизм почечной экскреции билирубина состоит в его фильтрации через клубочковую мембрану, причем свободный билирубин, в отличие от его конъюгатов, способностью к диализу не обладает [Цыбасова А. И., 1976]. Соответственно, в норме билирубин в моче не обнаруживается.

Минимальное (пороговое) содержание конъюгатов билирубина в крови, при котором они начинают обнаруживаться в моче, составляет в среднем 34 мкмоль/л. У больных с желтушной формой вирусных гепатитов в начальной фазе болезни билирубинурия регистрируется и при более низком уровне; а в фазе снижения желтухи, наоборот, при более высоком.

Т а б л и ц а 21

Показатели обмена билирубина

Показатели	Методы исследования	Пределы нормальных колебаний
Общее содержание билирубина в сыворотке крови:	Диазометод Ендра-шека	8,5—20,5 мкмоль/л
содержание связанной фракции	« «	2,1—5,1 мкмоль/л
содержание свободной фракции	« «	6,4—15,4 мкмоль/л
Билирубиновый показатель		До 25%
Реакция мочи на билирубин	Пробы Розина, Фуше	Отрицательные
Реакция мочи на уробилин	Проба с реактивом Эрлиха	Отрицательная
Реакция кала на стеркобилин	То же	Положительная

Принятые в клинической практике методы лабораторного контроля за отдельными звеньями обмена билирубина приведены в табл. 21. По своему значению в ранней диагностике вирусных гепатитов они существенно уступают энзимным тестам. Увеличение общего содержания билирубина в сыворотке крови фиксируется тогда, когда у больного развивается желтуха. Более информативны результаты раздельного количественного определения в крови свободной и связанной фракции билирубина. Отмечено, что в конце преджелтушного периода при нормальном общем содержании билирубина у части больных в крови начинает регистрироваться преобладание фракции билирубингликокуронидов. Это соответствует и наблюдениям нашей клиники. Билирубиновый показатель (БП), характеризующий отношение связанной фракции к общему содержанию, достигает 50—60%. В физиологических условиях связанная фракция билирубина в крови отсутствует или ее содержание не превышает 20—25%.

Важное значение в ранней диагностике вирусных гепатитов может иметь контроль мочи на присутствие в ней уробилиногенов. При проведении массовых исследований преимущество имеет экспресс-индикация уробилиногенов с помощью уротестов, представляющих индикаторные полоски фильтровальной бумаги, импрегнированные соответствующими реактивами (по типу лакмусовых бумажек). Важно отметить, что уробилиногены могут быть обнаружены в моче еще до появления желтухи. Во всяком случае у больных гепатитом А, которых мы имели возможность обследовать в преджелтушном периоде, уротест был положительным. Исследование кала на присутствие стеркобилина является контрольным тестом. Исчезновение стеркобилина сигнализирует о начале фазы ахолии, появление — о ее прекращении.

Таким образом, из показателей обмена билирубина для ранней диагностики желтушной формы острых гепатитов основное значение имеет обнаружение в моче сначала уробилина, а затем билирубина, а при исследовании крови — увеличение доли связанной фракции билирубина. Задачу раздельной диагностики гепатита А и гепатита В пигментные тесты не решают.

Показатели обмена белков. Сдвиги в общем содержании и составе белков плазмы в основном наступают в сравнительно поздние сроки вирусных гепатитов. В начальном периоде показатели обмена белков практически мало изменяются и поэтому не могут служить критериями ранней диагностики. При гепатите А известное исключение составляет тимоловая проба. Она относится к осадочным пробам, основанным на определении стойкости белкового коллоида при добавлении к нему того или иного повреждающего агента, в данном случае — тимола. Учитывается количество тимола, вызывающее помутнение сыворотки и выпадение осадка. По унифицированной методике Хуэрго — Поппера, тимоловая проба в норме составляет 0—4 ЕД. В диагностических целях тимоловую пробу широко используют при проведении скрининга контактных лиц в детских эпидемических очагах гепатита А. При гепатите В закономерные отклонения тимоловой пробы регистрируются в более поздние сроки, что снижает их диагностическое значение.

Показатели клеточного звена иммунитета. Важным дополнительным критерием диагностики гепатита В слу-

жит исследование сенсibilизации Т-лимфоцитов к HB_sAg. Согласно методике Р. Felsburg и К. Edelman (1977), учитывается изменение содержания Т-лимфоцитов после 30-минутной инкубации сыворотки крови со стандартизованным раствором очищенного HB_sAg. У здоровых людей в этих условиях количество Т-лимфоцитов мало изменяется (сдвиги не превышают 2—3%). Критерием сенсibilизации к HB_sAg служит повышение содержания Т-лимфоцитов на 10% и больше. В наших наблюдениях подобные сдвиги были установлены у 70—80% больных гепатитом В, чаще среднетяжелого и тяжелого течения.

Важно подчеркнуть, что сенсibilизация Т-лимфоцитов к HB_sAg регистрируется не только при положительных результатах индикации HB_sAg, но и после его исчезновения в фазу «окошка», т. е. до появления анти-HB_s. В этом случае исследование сенсibilизации Т-лимфоцитов к HB_sAg приобретает важное самостоятельное диагностическое значение. У части больных гепатитом В после инкубации сыворотки крови с HB_sAg число Т-лимфоцитов не повышается, а, наоборот, снижается. Это характеризует супрессию иммунокомпетентных систем и наблюдается у больных со слабым типом иммунного ответа.

Показатели гуморального звена иммунитета. В диагностике гепатитов А и В, как уже было отмечено, первостепенное значение имеет контроль за накоплением в крови «ранних» специфических антител класса IgM. При отсутствии возможности применить РИА или ИФА, необходимые для их индикации, с целью ориентировочной оценки может быть использован метод радиальной иммунодиффузии по Г. Манчини. Данная методика позволяет определить суммарное содержание сывороточных иммуноглобулинов и, конечно, не заменяет индикацию специфических анти-HBV и анти-HAV. Вместе с тем результаты исследований, по крайней мере большей частью, диагностически информативны. Для больных гепатитом А характерно быстрое и интенсивное нарастание иммуноглобулинов класса IgM, количество которых в большинстве случаев в 3—4 раза превышает норму. Повышенное содержание регистрируется уже в начале болезни — в первые дни желтухи и даже в преджелтушном периоде.

При гепатите В в этот период уровень IgM существенно меньше (табл. 22). Отмеченные различия высоко-

достоверны ($p < 0,05$). Суммарным критерием, как показано в таблице, может служить вычисление коэффициента IgG/IgM.

Т а б л и ц а 22

Сравнительное содержание иммуноглобулинов у больных гепатитами А и В (г/л, средние величины)

Иммуноглобулины	Гепатит А (84 больных)	Гепатит В (270 больных)
Класса IgG	$9,65 \pm 0,08$	$9,90 \pm 2,3$
Класса IgM	$3,76 \pm 0,03$	$1,59 \pm 0,08$
Коэффициент IgG/IgM	$2,6 \pm 0,1$	$6,0 \pm 0,3$

Имеются указания о том, что наименьшее накопление IgM характерно для больных гепатитом ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения. Соответственно, коэффициент IgG/IgM у них всегда больше 8—9 [Zhuang S. et al., 1982].

Сводные рекомендации. Практически важно привести сводные рекомендации в отношении объема лабораторных исследований, который важно обеспечить на догоспитальном и госпитальном этапах в целях отдельной диагностики вирусных гепатитов. Соответствующие данные, основанные на нашем многолетнем опыте, приведены в табл. 23.

Приведенные рекомендации не должны, конечно, рассматриваться как абсолютные и подлежат уточнению в зависимости от конкретных возможностей каждого лечебного учреждения. В частности, в инфекционных отделениях многопрофильных больниц объем лабораторных исследований может быть существенно увеличен. С другой стороны, в инфекционных отделениях небольших районных больниц могут возникнуть трудности в организации индикации HB_sAg, определения сывороточных иммуноглобулинов. В этом случае должна быть предусмотрена система направления анализов в ближайшую более крупную инфекционную больницу. Лаборатории инфекционных больниц, на которые возложены функции областных методических центров, должны быть готовы оказать такую помощь. Гепатологические центры, там где они созданы, призваны обеспечить методическое руководство и помощь в организации лабораторной службы во всем регионе.

Т а б л и ц а 23

**Лабораторные исследования в диагностике гепатитов А и В
на догоспитальном и госпитальном этапах**

Показатели	Поликлиника	Инфекционные отделения *	Крупные инфекционные больницы, гепатологические центры **
Специфические маркеры	—	HB _s Ag	HB _s Ag, другие маркеры HBV, HAV
Энзимные тесты	АлАТ	АсАТ	ФІФА, ЩФ
Обмен билирубина	Качественные пробы на билирубин, уробилин, стеркобилин	Общее содержание, свободная и связанная фракция	То же
Белки плазмы	Тимоловая проба	Сулемовый титр	Общее содержание, белковый спектр
Неспецифические иммунологические тесты	—	IgM и IgG (по Г. Манчини)	Т-лимфоцитарная реакция. Сенсибилизация к HB _s Ag и ЛПЧ

* — дополнительно к тому, что применяется в поликлинике.

** — дополнительно к тому, что применяется в поликлинике и инфекционных отделениях.

Вполне понятно, что правильная оценка результатов лабораторных исследований и в поликлинике, и в стационаре обязательно требует учета клинических и эпидемиологических данных. Раздельная диагностика гепатита А и гепатита В возможна лишь на основе интегрального учета всей имеющейся информации. Приведем отдельные выдержки из историй болезни, иллюстрирующие поэтапный подход к диагностике вирусных гепатитов.

Больная К., 19 лет, студентка. Обратилась в медпункт института на 2-й день по возвращении с сельскохозяйственных работ. Последние 4 дня испытывает слабость, быструю утомляемость. Ухудшился аппетит, периодически испытывает чувство тяжести в подложечной области, поташнивание. Температуру не измеряла, но в первые 2 дня знобило. Ранее ничем не болела, донором не состояла, занимается спортом. Отмечает, что примерно в эти же дни заболела из той же группы еще одна студентка, которую досрочно отправили в город и вскоре госпитализировали. При объективном исследовании пальпировался край печени, мягкий; иных отклонений не установлено. Температура 36,6 °С. Желтухи не было. Изменений цвета мочи и кала не замечала. Врач медпункта расценил ее состояние как преджелтушную фазу гепатита А. Больная была госпитализирована в провизорную палату

гепатологического центра. При исследовании энзимных тестов установлена гиперферментемия (АлАТ — 4,1, АсАТ — 3,9 ммоль/(ч·л)). Положительная тимоловая проба (19 ЕД). Клинический анализ крови без отклонений. Л. $6,3 \cdot 10^9$ /л, эр. $4,5 - 10^{12}$ /л, Нб 144 г/л, СОЭ 9 мм/ч. На следующий день отмечены потемнение мочи, оранжевая пена при взбалтывании, положительная реакция мочи на билирубин и уробилин. Еще через день (7-й день болезни) выявилось желтушное окрашивание склер, слизистой оболочки неба и нижней поверхности языка, а в дальнейшем — и кожи. Общее содержание билирубина 80,1 мкмоль/л. Билирубиновый показатель 62%. Течение болезни легкое. Ахоличный кал наблюдался всего 2 дня. Выписана по выздоровлении на 30-й день болезни.

Диагноз: гепатит А, легкая желтушная форма. Подтвержден высоким содержанием IgM (6 г/л), при значении коэффициента IgG/IgM — 3,3, а также отсутствием HB_sAg.

Больной Б., 38 лет. Заболел 8 дней назад. Появились боли в суставах, мышечные боли, чувство недомогания, разбитости, познабливание, исчез аппетит. Температура 37,8 °С. При первичном обращении в поликлинику (3-й день болезни) выдан больничный лист по ОРЗ. Повторно осмотрен через 5 дней. Выявлены начинающиеся желтуха с холурией и ахолией, увеличение печени и селезенки. Обращено внимание на наличие парентеральных вмешательств в анамнезе. Страдает фиброзной формой туберкулеза легких, в течение длительного времени лечился в специализированном стационаре, выписан 2 мес назад. С учетом этих данных поставлен диагноз гепатита В. В тот же день был госпитализирован в гепатологический центр. Общее состояние удовлетворительное. Жалуется на отсутствие аппетита, поташивание, плохой сон. Желтуха неинтенсивная. Размеры печени увеличены (12—11—9 см), консистенция мягкая, при пальпации чувствительна. Пальпируется край селезенки. При исследовании крови: л. $8,1 \cdot 10^9$ /л, эр. $4,2 \cdot 10^{12}$ /л, Нб 126 г/л, СОЭ 21 мм/ч. Обнаружены HB_sAg и HB_eAg. АлАТ — 4,5, АсАТ — 3,8 ммоль/(ч·л). Общее содержание билирубина 96 мкмоль/л. Билирубиновый показатель 63%. Тимоловая проба 8 ед. Содержание IgM 1,5 г/л, коэффициент IgG/IgM 6,2. Выписан на 48-й день болезни в удовлетворительном состоянии с признаками затянувшейся реконвалесценции — АлАТ — 1,8 ммоль/(ч·л). Диагноз: гепатит В (HB_sAg +), среднетяжелая желтушная форма.

Больной С., 32 лет. В течение 9 лет состоит активным донором, последние 6 мес — донором плазмы (две кровосдачи). Направлен в гепатологический центр областной станцией переливания крови в связи с выявившейся у него гипертрансаминазией — АлАТ 3,6 ммоль/(ч·л). При всех предыдущих обследованиях повышения ферментных тестов не регистрировалось. Жалоб не предъявляет. При объективном клиническом обследовании отклонений также не установлено. HB_sAg методом РПГА и СО не обнаружен. Поначалу гиперферментемии пытались объяснить употреблением алкоголя. Однако динамический контроль за показателями АлАТ в условиях стационара не выявил существенного снижения — 4,0—3,8 ммоль/(ч·л). Повышение ферментных тестов было установлено и у некоторых других доноров плазмы. Детальный анализ итогов обследования этой группы лиц: отрицательные результаты повторной индикации специфических маркеров гепатитов А и В (анти-HAV, HB_sAg, анти-HB_s) позволили поставить им диагноз субклинической формы гепатита ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения. От донорства они были отстранены.

В первом примере предварительный диагноз гепатита А был поставлен уже на догоспитальном этапе. Он основывался на правильной оценке первичных клинико-эпидемиологических данных. Предварительный диагноз получил подтверждение в стационаре при использовании дополнительных методов исследования. Во втором примере в поликлинике по началу был поставлен «дежурный» диагноз — ОРЗ. Причиной врачебной ошибки послужили игнорирование анамнестических данных и неполноценное объективное исследование больного. Постановка диагноза гепатита В и госпитализация больного были задержаны на 5 дней. Вместе с тем у больного в дальнейшем был обнаружен не только НВ_sAg, но и НВ_eAg, что подтверждало его особую эпидемическую опасность. В 3-м примере диагноз гепатита ни А, ни В мог быть поставлен только в гепатологическом центре после повторных отрицательных результатов индикации специфических маркеров HAV и HBV.

Глава VIII

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Критерии дифференциального диагноза между гепатитами А, В, ни А, ни В приведены в предыдущих главах. В настоящей главе обсуждаются основные подходы и методы дифференциального диагноза вирусных гепатитов с заболеваниями иной этиологии, протекающими с близкими клиническими проявлениями. Важное значение этого раздела, высокая ответственность врача при решении задачи дифференциального диагноза не требуют специальных доказательств. Небрежное проведение дифференциального диагноза вирусных гепатитов, как это справедливо подчеркнула Е. П. Шувалова (1985), часто служит причиной врачебных ошибок, задерживает проведение адекватных терапевтических и профилактических мероприятий.

Дифференциальный диагноз с другими заболеваниями должен рассматриваться как обязательный компонент общей задачи постановки диагноза вирусных гепатитов. Перечень заболеваний, с которыми приходится проводить дифференциальный диагноз, определяется фазой и формой болезни. Следует подчеркнуть, что дифференциальный диагноз вирусных гепатитов с дру-

гими заболеваниями нередко представляет трудную задачу. Ее решение требует от врачей прежде всего полноты сбора всей доступной информации. Трудности возникают не только на догоспитальном этапе в преджелтушную фазу болезни, но и на госпитальном, после выявления желтухи.

Преджелтушный период. В этот период вирусные гепатиты приходится дифференцировать от заболеваний, протекающих с диспепсическими расстройствами и катаральными явлениями в дыхательных путях, а также с артралгическим синдромом. К ним относятся прежде всего грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции, острый гастрит, пищевые токсикоинфекции, суставные формы ревматизма и др.

Основными критериями дифференциального диагноза служат, с одной стороны, отсутствие у больных очерченных симптомокомплексов, типичных для этих болезней, и, с другой, наличие признаков, характерных для начального периода вирусных гепатитов. В преджелтушной фазе развития гепатитов клинические проявления, как правило, выражены нерезко, сглажены. Характер жалоб больного при формальной их оценке может послужить поводом для постановки «дежурного» диагноза ОРЗ или гриппа. Однако более детальный анализ результатов обследования больного с учетом скудности объективных изменений и отсутствия кардинальных симптомов, типичных для предполагаемых болезней, ставит диагноз под сомнение. Так, в частности, выявляемые у больных гепатитом диспепсические расстройства не укладываются в классическую картину острого гастрита или гастроэнтерита. По своему характеру они являются не следствием воспалительного процесса в гастроинтестинальном тракте, а результатом генерализованного инфекционно-токсического поражения желудочно-кишечного тракта. Сочетание диспепсических расстройств с инфекционно-токсическим синдромом может служить верным основанием для предположения о преджелтушной фазе вирусного гепатита, прежде всего гепатита А. Первостепенное дифференциально-диагностическое значение имеет возможно раннее выявление признаков, характерных для патологии печени: жалобы на чувство горечи во рту, зуд кожи, гепатомегалия, спленомегалия. Высокоинформативным является тщательно собранный эпиданамнез. В конце преджелтушного периода задачу дифференциального ди-

агноза существенно облегчают потемнение мочи и возможность лабораторного подтверждения начинающейся билирубинурии. Важно, чтобы у врача возникла мысль о возможности вирусного гепатита, которая побудит его немедленно провести необходимые лабораторные исследования как для подтверждения предполагаемого диагноза (энзимные тесты, тимоловая проба, специфические маркеры), так и для исключения других сходных заболеваний.

Особые трудности представляет дифференциальная диагностика абдоминального варианта преджелтушного периода гепатита А у детей. Таких больных нередко первично направляют в хирургические отделения по подозрению на острый аппендицит, холецистит, панкреатит; ошибка диагноза служит даже поводом для неоправданного оперативного вмешательства.

Безжелтушная форма. Подходы и критерии дифференциального диагноза в основном те же, что и в преджелтушном периоде вирусных гепатитов. В условиях массового обследования детей в эпидемических очагах гепатита А задача существенно облегчается в связи с «нацеленностью» осмотра, нередко очень недостающей врачу на поликлиническом приеме.

Желтушный период. Если в преджелтушном периоде, как правило, вирусные гепатиты не распознаются, то при выявлении у больных желтухи врачи часто без особых раздумий ставят диагноз болезни Боткина. Это приводит к гипердиагностике желтушных форм гепатита. Неписанное, необоснованное, но все еще бытующее представление о том, что «если у больного лихорадка, значит — грипп, если понос — дизентерия, если желтуха — болезнь Боткина», приводит к гипердиагностике желтушных форм гепатита А и В, столь же недопустимой, как и гиподиагностика безжелтушных форм. По материалам Горьковского гепатологического центра, из числа больных с желтухой (взрослых), направляемых с диагнозом гепатита А или гепатита В, ежегодно примерно у 10% устанавливается иная ее причина. Дифференциальная диагностика желтух вирусного и невирусного генеза на современном этапе, как и в прежние годы, представляет значительные трудности. В отечественной литературе данная проблема получила наиболее полное отражение в монографии О. А. Дунаевского (1985). Мы ограничимся оценкой только общих положений и основных практических рекомендаций. Тактика

врача, решающего эту непростую задачу, требует прежде всего установления типа желтухи.

Надпеченочные желтухи. Возникают в результате избыточного образования билирубина. Надпеченочные гемолитические желтухи (анемии) обусловлены патологически усиленным гемолизом эритроцитов. Сокращение продолжительности жизни эритроцитов сопровождается разрушением повышенных количеств гемоглобина и, соответственно, накоплением в крови свободной (непрямой) фракции билирубина. Подобный тип желтухи развивается при врожденных (микросфероцитарная наследственная гемолитическая анемия Минковского — Шоффара, талассемия, серповидноклеточная анемия и другие наследственные гемоглобинозы) и приобретенных гемолитических анемиях с внутри- и внеклеточным гемолизом (аутоиммунные гемолитические анемии, эритробластоз новорожденных и др.), различных заболеваниях, протекающих с усиленным гемолизом (инфекции, интоксикации, ожоги, посттрансфузионные осложнения и др.), массивных кровоизлияниях (гематомы, инфаркты). Надпеченочные шунтовые или дизэритропоэтические желтухи связаны с разрушением гемоглобина эритробластов. Наблюдаются при первичной и вторичных шунт-гипербилирубинемиях (V_{12} -дефицитная, сидеробластическая анемии), характеризующихся резким усилением эритропоэза.

Для разграничения надпеченочных желтух, как правило, вполне информативны клинические данные. Надпеченочные желтухи в чистом виде всегда неинтенсивны. Покровы не столько желтушные, сколько лимонно-бледные. Нет признаков ахолии, зуда кожи. При дуоденальном зондировании выявляется плейохромия — интенсивное окрашивание желчи. Признаки печеночной недостаточности отсутствуют. С другой стороны, желтуха обычно сочетается с симптомокомплексом, характерным для анемии (головокружения, потливость, бледность покровов, низкое содержание эритроцитов и гемоглобина).

Подпеченочные желтухи. В их основе лежит механическое препятствие нормальному оттоку желчи — сдавление магистральных желчных протоков снаружи или закупорка их изнутри. Этому соответствует наименование механической или обструктивной желтухи. При подпеченочных желтухах интимный механизм возникновения желтух развивается на уровне, близком к измене-

ниям, происходящим при печеночных желтухах. Этим определяются особые трудности дифференциального диагноза между заболеваниями, протекающими с внутрипеченочным и внепеченочным холестаазом, тем более, что могут быть и сочетанные формы, в связи, например, с развитием при длительной патологии желчных путей вторичного гепатита («гепатита-спутника»).

Основной причиной подпеченочных желтух являются опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны. Академик Н. Н. Блохин (1982) подчеркивает их значительную частоту и отмечает, что в структуре новообразований органов пищеварения они занимают 2-е место. За последние годы, по-видимому, в связи с улучшением диагностики, отмечено увеличение числа таких больных. Так, в Горьковской области заболеваемость злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденальной зоны за последние 5 лет возросла с 6,7 до 7,8 на 100 000 населения [Касумьян С. А., Чернявский А. А., 1982]. К развитию подпеченочной желтухи приводит прежде всего рак поджелудочной железы (83,8%), реже — опухоли иной локализации (большого дуоденального сосочка, внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря). Важно подчеркнуть, что основная масса этих больных первично госпитализируется в инфекционные больницы (согласно нашим материалам — 81%). Это подтверждает особую актуальность задачи выявления данной категории больных, предельно оперативного проведения дифференциального диагноза желтух опухолевого и вирусного генеза в условиях гепатитных отделений (палат) инфекционных стационаров.

К другим причинам подпеченочных желтух неопухолевого происхождения относятся желчнокаменная болезнь (холедохолитиаз), хронические панкреатиты (в частности, псевдотуморозный панкреатит головки поджелудочной железы), воспалительные стриктуры желчных путей, описторхозный холангит. Их удельный вес сравнительно с опухолевыми желтухами у взрослых людей относительно невелик. Соответственно при обследовании взрослых больных основное значение имеет дифференциальный диагноз желтушных форм гепатитов В, ни А, ни В с опухолевыми желтухами. В педиатрической практике ведущей причиной подпеченочных желтух являются врожденные аномалии развития желчевыводящих путей, в первую очередь киста холедоха [Рейзис А. Р. и др., 1984].

К л и н и ч е с к и е к р и т е р и и. В дифференциальной диагностике желтух первостепенное значение имеет сопоставление их интенсивности и степени выраженности синдрома интоксикации. При печеночном типе выраженной желтухе соответствуют и несомненные проявления интоксикации. С другой стороны, при подпеченочном типе желтуха, как правило, интенсивная, а самочувствие больных остается в основном удовлетворительным, проявления интоксикации выражены слабо или даже отсутствуют. Это — один из наиболее информативных дифференциально-диагностических признаков.

Требуется учета оценка преджелтушного периода, не имеющего при подпеченочных желтухах закономерной характеристики, часто растянутого во времени (1—2 мес), с нечеткой симптоматикой, без признаков инфекционно-токсического синдрома. Больные нередко еще до появления желтухи испытывают зуд кожи. Наконец, может вообще не быть указаний на какие-либо проявления болезни, предшествовавшие появлению желтухи. Подобная характеристика преджелтушного периода, кроме всего прочего, свидетельствует об отсутствии цикличности процесса, что дополнительно указывает на неинфекционный генез желтухи.

В качестве критерия отграничения подпеченочных желтух опухолевого происхождения фиксируют внимание на нередком появлении серо-землистого или шафранового оттенка кожи, наличии тупых болей в верхних отделах живота, гепатомегалии с большей частью плотной поверхностью печени, резко выраженном зуде кожи со следами множественных расчесов. Первостепенное дифференциально-диагностическое значение придают симптому Курвуазье — выявлению увеличенного желчного пузыря, становящегося доступным для пальпации. В наших совместных с хирургами наблюдениях симптом Курвуазье установлен у 70 из 134 больных с опухолевыми желтухами (52,2%). У отдельных больных раком головки поджелудочной железы в далеко зашедшей фазе болезни удается прощупать саму опухоль. Однако хорошо известно, что поджелудочная железа трудно доступна для физикального исследования. Поэтому пальпацию опухоли следует расценивать не только как важный дифференциально-диагностический признак, но и как свидетельство неполноценности обследования больного на более раннем этапе. Из об-

щих проявлений раковой болезни отмечают ухудшение или полное отсутствие аппетита, похудание, склонность к анемизации, увеличение СОЭ, лихорадку, преимущественно пожилой возраст больных. Однако эти признаки далеко не абсолютны.

Данные клинические признаки в своей совокупности, казалось бы, манифестны, и их выявление должно решать задачу дифференциального диагноза. Однако при подпеченочных опухолевых желтухах они регистрируются далеко не у всех больных. С другой стороны, как было отмечено, при наличии выраженного холестатического компонента печеночные желтухи могут иметь близкие черты. Важное дифференциально-диагностическое значение приобретает динамическое наблюдение, подтверждающее стабильность желтухи, ахолии и холурии, не свойственных печеночным желтухам нехолестатического типа.

Известные особенности представляет клиническая картина болезни при раке большого сосочка двенадцатиперстной кишки. В начальном периоде, до наступления полного перекрытия устья общего желчного и панкреатического протоков, выявляются признаки острого панкреатита и холангита. Они обусловлены забрасыванием дуоденального содержимого и желчи в панкреатический проток и, наоборот, панкреатического сока в проксимальные отделы желчных путей. Желтуха, холурия, ахолия в этот период носят перемежающийся характер.

Подпеченочные желтухи при холецистохолангитах калькулезного генеза устанавливаются с учетом появления иктеричности покровов после очередного болевого приступа, повышения температуры, часто с ознобом, рвоты, нередко бурного начала с ознобом, выраженной болезненности при пальпации области правого подреберья, выявления локального мышечного напряжения (защиты), болезненности при поколачивании по правой реберной дуге (симптом Ортнера). У части больных регистрируется нейтрофильный лейкоцитоз. Желтухи этого типа относительно чаще регистрируются у женщин постклимактерического возраста. В данной группе наибольшие трудности дифференциального диагноза возникают при тех вариантах холедохолитиаза, которые протекают со стертой, атипичной симптоматикой.

Против подпеченочного генеза желтухи свидетельствует выявление у больных увеличения селезенки. Признак гепатомегалии не имеет дифференциально-

диагностического значения. Вместе с тем сочетанная гепатоспленомегалия не свойственна заболеваниям, протекающим с подпеченочной желтухой, и, наоборот, часто встречается при острых и хронических заболеваниях печени. Весьма информативным мог бы явиться анализ дуоденального содержимого. Однако зондирование с исследованием пузырного рефлекса допустимо лишь при очень незначительной желтухе.

С п е ц и ф и ч е с к и е м а р к е р ы. Для дифференциальной диагностики гепатита В решающее значение имеет обнаружение анти-НВ_e-IgM. Индикация НВ_eAg сама по себе, без учета клинико-эпидемиологических данных, не исключает подпеченочный генез желтухи. Уже на раннем этапе изучения распространенности «носительства» НВ_eAg среди разных контингентов больных было установлено, что частота его выявления при опухолевых желтухах в 3 раза выше, чем среди здорового населения. Специфические маркеры НАV малоинформативны, поскольку при гепатите А задача дифференциального диагноза с подпеченочными желтухами практически не возникает.

Показатели обмена билирубина. В дифференциальной диагностике желтух практически мало информативны. Соответствующие материалы приведены в табл. 24. Как показано в таблице, исследование пигментных тестов представляет дополнительную информацию, позволяющую четко отграничить надпеченочные желтухи. В этом отношении они имеют важное значение. Однако, как уже было отмечено, эта задача достаточно успешно решается и на основе клинических данных. Что касается дифференциального диагноза печеночных и подпеченочных желтух, информативность пигментных тестов весьма условна. При гепатите В различия в показателях обмена билирубина выявляются лишь в первые дни после появления желтухи, до наступления стабильной ахолии. В этот период еще могут выпадать положительные пробы на уробилин в моче и стеркобилин в кале, не свойственные больным с обычно стабильной подпеченочной опухолевой желтухой. Однако при более позднем обследовании больных эти различия исчезают. В клинической практике в целях повышения информативности используют так называемый преднизолон-тест. Учитывают изменение уровня гипербилирубинемии после 5—6 дней приема преднизолона (по 30—40 мг в сутки). Резкое снижение содержа-

ния билирубина (в 2 раза и больше сравнительно с исходным) характерно для больных с печеночноклеточной желтухой, отсутствие сдвигов или их меньшая выраженность подтверждают подпеченочный генез желтухи. Однако, согласно нашему опыту, этот тест не абсолютен.

Т а б л и ц а 24

Показатели обмена билирубина при разных типах желтухи

Типы желтух	Гипербилирубинемия			Билиру- бинурия (холу- рия)	Уроби- лину- рия	Отсутст- вие стер- кобилина (ахолия)
	Общее со- держание	БП > 50%	БП < 50%			
Надпеченочные	+	—	+	—	++	—
Печеночные (смешанного типа)	++	+	—	+	±	±
Подпеченочные	++	+	—	+	—	+

Примечание. (++) — значительно повышено, (+) — повышено, (±) — выявляется в отдельные фазы болезни, (—) — отсутствует, БП — билирубиновый показатель.

Э н з и м н ы е т е с т ы. Имеют несравненно большее дифференциально-диагностическое значение. На рис. 16 приведены результаты сравнительного исследования комплекса сывороточных ферментных тестов у больных гепатитом В тяжелого и среднетяжелого течения и больных с подпеченочной желтухой опухолевого происхождения. Представлены результаты первичного обследования больных в первые дни после госпитализации. Как видно из рисунка, содержание индикаторных ферментов было повышено в обеих группах больных. Информативен был не сам факт повышения, а степень его выраженности. У больных гепатитом В активность АлАТ и АсАТ превышала пределы нормальных колебаний в 5—6 раз и больше, в то время как при опухолевых желтухах — только в 2—3 раза ($p < 0,05$). Дополнительное дифференциально-диагностическое значение имеет учет коэффициента АсАТ/АлАТ. У больных гепатитом В регистрируется характерное для печеночной недостаточности снижение коэффициента. При подпеченочных желтухах коэффициент близок к 1 (в среднем 1,2).

Закономерность различий в показателях АлАТ и АсАТ подтверждается и по данным определения печеночноспецифических ферментов. У больных гепатитом

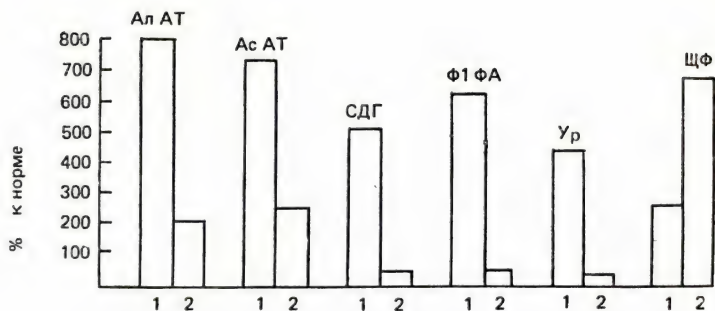


Рис. 16. Степень повышения сыровоточных энзимных тестов при печеночной (1) и подпеченочной (2) желтухах в сопоставлении с нормой.

АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; СДГ — сорбитдегидрогеназа; Ф1ФА — фруктозомонофосфатаальдолаза; Ур — уруканиназа; ЩФ — щелочная фосфатаза.

В обнаруживаются сорбитдегидрогеназа, средняя величина — 0,03 мкмоль/(с·л), фруктозо-1-фосфатаальдолаза (6,3 ЕД), уруканиназа (4,5 ЕД). При новообразованиях эти ферменты в крови отсутствуют или обнаруживаются в существенно меньших количествах.

Высокоинформативна в дифференциальной диагностике желтух опухолевого и вирусного генеза индикация щелочной фосфатазы (ЩФ). Этот фермент не относится к числу печеночноспецифических (см. табл. 20). Только один его изоэнзим локализуется в гепатоцитах. ЩФ входит в группу экскреторных энзимов, уровень которых в крови нарастает при нарушениях экскреции желчи. Поэтому гиперфосфатаземия рассматривается как важный критерий холестаза. Показанное на рис. 16 значительное повышение содержания ЩФ у больных с механической опухолевой желтухой, средняя величина 2,4 мкмоль/(с · л), является следствием развития стабильного внепеченочного холестаза. При нехолестатических формах гепатита В регистрируется сравнительно небольшое увеличение активности ЩФ, в среднем 0,81 мкмоль/(с·л). Высокая гиперфосфатаземия наблюдается при холестатической форме гепатита — 1,8—2,4 мкмоль/(с · л), что не позволяет использовать определение ЩФ для дифференциального диагноза этого варианта болезни от механических желтух.

Д у о д е н о г р а ф и я. При решении задачи дифференциального диагноза желтух вирусного и опухолевого происхождения традиционно используется рентгенокон-

трастное исследование двенадцатиперстной кишки в условиях искусственной ее гипотонии. Для этой цели предложены разные способы. В нашей клинике уже в течение многих лет с хорошим эффектом применяется релаксационная дуоденография после приема аэрона. В состав аэрона входят скополамин и гиосциамин, обеспечивающие надежный релаксирующий эффект. Метод предельно прост, в отличие от других не требует дуоденального зондирования. Аэрон (2 таблетки) дают больным под язык за 20—30 мин до исследования. После расслабления двенадцатиперстной кишки она туго заполняется бариевой взвесью, и повторно регистрируются прицельные рентгенограммы. Релаксационная дуоденография информативна для распознавания рака головки поджелудочной железы. Критерием оценки служит выявление характерных изменений контура кишки. Соответствующий пример приведен в следующем разделе.

Эндоскопические методы. Уже в более ранний период считалось необходимым при стабильно интенсивной желтухе, причина которой неясна, наблюдать больных совместно с хирургами и, при необходимости, проводить в диагностических целях лапаротомию. Такая тактика сохраняет свое значение и на современном этапе с той принципиальной разницей, что диагностическую лапаротомию полностью заменили более щадящие и, вместе с тем, не менее информативные эндоскопические методы исследования.

В Горьковском гепатологическом центре уже в течение многих лет сложилась практика совместной работы с хирургической клиникой, специализированной на эндоскопических исследованиях и оперативном лечении больных с опухолевыми желтухами (проф. А. А. Чернявский, доц. С. А. Касумьян). Это позволяет решать задачу дифференциального диагноза печеночных и подпеченочных желтух поэтапно. Приведенный «консервативный» комплекс клинико-лабораторных исследований рассматривается как 1-й этап. Если он оказывается недостаточным для расшифровки природы желтухи или, тем более, предполагается ее опухолевый генез, больных сразу же переводят в хирургическую клинику для эндоскопического исследования, представляющего собой 2-й этап. При подтверждении подпеченочной природы желтухи хирурги устанавливают показанный объем оперативного вмешательства, при исключении — больных

возвращают в гепатологический центр для продолжения консервативной терапии.

Вполне правомерно требование хирургов обеспечить неотложность эндоскопического исследования больных с неясными желтухами [Савельев В. С. и др., 1981]. Еще основоположник отечественной онкологии П. А. Герцен на II Всероссийском съезде хирургов указывал на прямую зависимость исходов операции по поводу опухолей панкреатодуоденальной зоны от сроков ее проведения. По меткому выражению известного американского хирурга А. О. Whipple, «наблюдать больного раком поджелудочной железы на протяжении недель, пока диагноз не станет ясным,— это значит изучать смерть больного». Вместе с тем длительность пребывания больных с опухолевыми желтухами в инфекционных и других стационарах нехирургического профиля и на современном этапе велика, нередко до 38—48 дней [Прудков И. Д., 1975]. Это часто зависит от совершенно необоснованного представления о том, что визуальная ревизия правомерна только при продолжительности желтухи свыше 45 дней. В нашей клинике сроки перевода больных для эндоскопического исследования взяты под контроль, каждый лишний день задержки требует объяснений. В последние годы средняя продолжительность пребывания больных с подозрениями на опухолевую природу желтухи в гепатологическом центре сокращена до 5—6 дней. У больных с опухолевыми желтухами, которые до поступления в центр первично находились на лечении в инфекционных отделениях центральных районных больниц, средний койко-день составил 17,8.

В целях дифференциальной диагностики печеночных и подпеченочных желтух могут быть использованы различные методы эндоскопического исследования. Наиболее щадящим является фибродуоденоскопия с рентгеноконтрастным исследованием желчных путей и панкреатического протока — ретроградная панкреатохолангиография. Информативность данного метода при злокачественных новообразованиях панкреатобилиарной зоны в наблюдениях наших коллег-хирургов составила 94,6% [Касумьян С. А., Шитов А. Н., 1983]. Иллюстрацией может явиться следующее наблюдение:

Больной Н., 59 лет, поступил с диагнозом острого гепатита В среднетяжелой формы на 2-й день желтухи. Болен в течение месяца — боли в подложечной области, отсутствие аппетита, слабость, быстрая утомляемость, невысокая лихорадка (37,4—37,6 °С). Пре-

морбидный фон не отягощен, парентеральный анамнез не установлен. Желтуха интенсивная, холурия, ахолия. Гепатомегалия выражена (14—12—11 см), печень плотной консистенции, безболезненна. Симптом Ортнера отрицательный. Селезенка не увеличена. Желчный пузырь не прощупывается. Л. $6,6 \cdot 10^9$ /л, н. 75%, эр. $4,8 \cdot 10^{12}$ /л, Hb 120 г/л; СОЭ 20 мм/ч. Общее содержание билирубина 162,4 мкмоль/л; билирубиновый показатель 66%; АсАТ — 1,75; АлАТ — 2,94 ммоль/(ч · л), коэффициент АсАТ/АлАТ — 0,75; ЩФ — 1,82 ммоль/(с · л). Сулемовый титр — 1,88 мл. Диастеза мочи 128—256 ЕД. НВ₅Ag не обнаружен. При повторном обследовании через неделю при отсутствии улучшения и стабильной желтухе энзимные тесты существенно снизились — АсАТ — 1,2, АлАТ — 1,78 ммоль/(ч · л), что с учетом высокого уровня ЩФ побудило провести релаксационную дуоденографию. Выявлена незначительная деформация медиального контура луковицы двенадцатиперстной кишки. Больной переведен в хирургическую клинику с подозрением на рак головки поджелудочной железы. При фибродуоденоскопии с ретроградной панкреатохолангиографией диагноз подтвердился (рис. 17). Выполнена радикальная операция панкреатогастродуоденэктомии.

Широко используется в целях дифференциальной диагностики желтух лапароскопия. Различия лапароскопической картины при печеночноклеточной и подпеченочной желтухах большей частью достаточно выражены [Қасумьян С. А., Чернявский А. А., 1982]. Для первой группы больных характерна «большая красная печень» (увеличение размеров печени в сочетании с розово-красным или коричнево-красным ее цветом). Желчный пузырь обычных размеров, не напряжен, мягкий, атоничен, иногда запустевший. Для второй группы больных характерна пестрая зелено-желто-коричневая окраска печени, видны расширенные подкапсульные печеночные желчные протоки. Желчный пузырь больших размеров, напряжен, причем его увеличение выявляется не только при положительном симптоме Курвуазье, но и у тех больных (37 из 64), у которых прощупать желчный пузырь не удастся (так называемый ложноотрицательный симптом Курвуазье).

В зависимости от давности процесса лапароскопическая картина печени в значительной мере видоизменяется. С одной стороны, при длительном течении гепатита В печень приобретает коричнево-серый или серо-землистый цвет с мелкоочечной пигментацией. Поверхность печени становится матовой, тусклой (стадия «большой белой печени»). С другой стороны, изменения вида печени, характерные для опухолевых желтух, в начальном периоде могут отсутствовать или, во всяком случае, выражены незначительно. Это, в частности, относится

к выявлению зелено-коричневой окраски печени. Тем самым ограничиваются дифференциально-диагностические возможности лапароскопии. Особые трудности возникают при разграничении больных с холестатической формой гепатита, поскольку для них также характерна мелкоочечная желтая пигментация печени, окраска ее становится неотличимой от того, что наблюдается у больных с обтурационной желтухой.

Все это определяет преимущество так называемой комбинированной лапароскопии, при которой визуальную оценку дополняют рентгеноконтрастным исследованием желчных протоков. Для этого под контролем лапароскопа пунктируют печень и находят достаточно широкий желчный проток или, что считают предпочтительным, выполняют чрескожную чреспеченочную холецистохолангиографию. При установлении показаний диагностическая лапароскопия перерастает в лечебную — осуществляется дренирование желчных протоков. Примером высокой информативности комбинированной лапароскопии может служить следующая выписка из истории болезни:

Больной П., 60 лет. В течение длительного времени находился на лечении в гепатологическом центре с диагнозом гепатита В. Повторно лечился в разных стационарах по поводу сахарного диабета. Часто производились различные парентеральные манипуляции. Общее состояние в целом удовлетворительное, однако сохранялись отсутствие аппетита, слабость, зуд кожи. Печень увеличена, выступает на 2 см ниже реберной дуги, плотной консистенции, безболезненна. Селезенка не увеличена. Внешние знаки цирроза печени отсутствуют. Желтуха интенсивная (общее содержание билирубина 280,4 мкмоль/л, билирубиновый показатель 65%). Стабильная ахолия, холурия. Гиперферментемия сравнительно умеренная — АлАТ — 3,24 ммоль/(ч · л), гипергликемия (8,88 ммоль/л), глюкозурия (1,5—2%). Л. $7,2 \cdot 10^9$ /л, эр. $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, Hb 115 г/л, СОЭ 22 мм/ч. Повторная индикация специфических маркеров (HB_sAg, анти-HB_s), проводившаяся в разные периоды болезни, дала отрицательные результаты. Коэффициент IgG/IgM — 7,2. Учитывая стабильность желтухи, отсутствие динамики в процессе лечения, невысокий уровень АлАТ, было решено провести контрольную лапароскопию. При этом отмечен сероземлистый цвет печени с мелкоочечной желтой пигментацией. Желчный пузырь наполнен умеренно, мягкий, не напряжен. Поскольку лапароскопическая картина не позволила уточнить природу желтухи, была выполнена холецистохолангиография. Холедох оказался нерасширенным, подтверждена проходимость желчных путей, рентгеноконтрастный раствор проходит в двенадцатиперстную кишку (рис. 18). Это позволило исключить обтурационный генез желтухи. Больному был продолжен курс комплексной консервативной терапии с положительными результатами. По совокупности имеющейся информации поставлен диагноз: гепатит ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения, желтушная среднетяжелая форма, затяжное течение.



Рис. 17. Ретроградная панкреатохолангиограмма больного Н. Выявлены сужение устья и супрастенотическое расширение дистального отрезка желчного протока, подтверждавшие опухолевый генез желтухи.



Рис. 18. Лапароскопическая холецистохолангиограмма больного П. Общий желчный проток не расширен, рентгеноконтрастный раствор поступает в двенадцатиперстную кишку. Диагноз опухолевой желтухи снят.

Комбинированная лапароскопия, наряду с рентгеноконтрастным исследованием проходимости желчных путей, включает также прицельную пункционную биопсию печени. Морфологический анализ биоптатов существенно дополняет дифференциально-диагностическую информацию. Лапароскопия может быть также дополнена селективной ангиографией и ангиосцинтиграфией поджелудочной железы. Такое комплексное исследование при предполагаемом раке поджелудочной железы обеспечивает правильную постановку диагноза у 98,7% больных [Касумьян С. А. и др., 1983]. В этих же целях рекомендуется сонографическое (ультразвуковое) исследование поджелудочной железы.

Печеночные желтухи. При установлении печеночной желтухи смешанного типа проводится дифференциальный диагноз желтушных форм вирусных гепатитов с токсическими и лекарственными гепатитами, а также некоторыми другими инфекционными болезнями, протекающими с желтухой. Эта задача возникает прежде всего при гепатите В, гепатите ни А, ни В и несравненно реже — при гепатите А.

Острый алкогольный гепатит. Заслуживает специального рассмотрения, так как в инфекционных стационарах довольно часто приходится проводить дифференциальную диагностику с вирусными гепатитами. Отличительные признаки алкогольного и вирусного гепатита В приведены в табл. 25. Важным критерием установления алкогольного гепатита является развитие желтухи непосредственно после алкогольного эксцесса. Характерный для вирусных гепатитов преджелтушный период отсутствует. Поскольку острый алкогольный гепатит чаще всего развивается на фоне хронического алкоголизма, важно учитывать отдаленный алкогольный анамнез (продолжительность и систематичность употребления спиртных напитков, повторные острые отравления, пребывание в вытрезвителе, лечение у нарколога), а также соответствующие объективные признаки (похудание, тремор рук, трофические расстройства, полиневрит, миозит, миокардиопатия, энцефалопатия, делирий, хронический гастроэнтерит и др.). Существенное значение имеет выявление признаков хронического алкогольного поражения печени — выраженная гепатомегалия, сосудистые «звездочки», «печеночные» ладони, контрактура Дюпюитрена, клинические проявления портальной гипертензии.

**Критерии дифференциального диагноза гепатита В и острого
алкогольного гепатита**

Признаки	Гепатит В	Алкогольный гепатит
Анамнез	«Парентеральный»	Алкогольный (ближайший и отдаленный)
Преморбидное состояние печени	Чаще не изменено	Признаки алкогольной гепатопатии — гепатоз, цирроз
Внепеченочная патология	Нехарактерна	Проявления алкоголизма
Боли в правом подреберье	Отсутствуют	Характерны
Тошнота, рвота в фазу желтухи	Только при тяжелых формах	Часто
Температурная реакция в фазу желтухи	Отсутствует	Характерна
Нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ	Отсутствуют	Характерны
Гипертрансаминаземия	Чаще значительная	Выражена слабее
Гиперглутамил-транспептидаземия	Выражена слабо	Чаще значительная
Повышение содержания IgA	Нехарактерно	Характерно
HB _s Ag и другие маркеры HBV	Закономерны	Как правило, не регистрируются
Морфологические изменения в печени	Некроз гепатоцитов разной степени выраженности	Стеатоз, реже стеатонекроз. Алкогольный гиалин

В целом клинико-лабораторная характеристика алкогольного гепатита довольно полиморфна и в значительной мере напоминает разные варианты течения острых вирусных гепатитов. Отличиями являются: высокая температурная реакция, сочетающаяся с желтухой, нейтрофильный лейкоцитоз, совершенно не свойственные вирусным гепатитам, боли в правом подреберье, иногда весьма интенсивные, заставляющие даже предполагать печеночную колику, более выраженные диспепсические расстройства — тошнота, рвота в фазу уже начавшейся желтухи. Характерно увеличение СОЭ. Алкогольный гепатит может протекать с холестатическим компонентом, который подтверждается билирубин-трансаминазной диссоциацией (степень повышения АЛАТ несколько отстает от уровня гипербилирубинемии).

ми), высокими показателями ЩФ, β -липопротеидов, холестерина. Нередко отмечается также значительное повышение активности глутамилтранспептидазы. Следует заметить, что острый алкогольный гепатит может иногда приобретать тяжелое течение со стеатонекрозом печени и выраженными проявлениями печеночной недостаточности [Мухин А. С. и др., 1976].

Согласно наблюдениям, проведенным в нашей клинике, для дифференциальной диагностики алкогольного гепатита и вирусных гепатитов важное значение имеет контроль за содержанием иммуноглобулинов класса IgA. Повышение их уровня с большим постоянством наблюдается при алкогольном гепатите, особенно при его сочетании с признаками хронического алкоголизма, и практически не регистрируется у больных вирусными гепатитами [Корочкина О. В. и др., 1983]. При пункционной биопсии печени у больных острым алкогольным гепатитом, протекающим на фоне хронического алкогольного поражения печени, в цитоплазме гепатоцита, преимущественно в центре долек, не постоянно обнаруживается «алкогольный гиалин» (тельца Мэллори).

Лекарственные гепатиты. Для дифференциального диагноза вирусных гепатитов с лекарственными гепатитами первостепенное значение имеет детальный анализ анамнестических данных. К поражению печени потенциально могут привести самые различные медикаменты. Их перечень широко обсуждается в литературе [Тареев Е. М. и др., 1975; Zimmerman H. J., 1978, и др]. Описаны лекарственные гепатиты, вызываемые туберкулостатическими препаратами (пиридинамид, этионамид, этоксид, этамбутол, ПАСК, изониазид), производными фенотиазина (аминазин), антидепрессантами группы ингибиторов МАО (ипразид), цитотоксическими и иммуносупрессивными средствами (6-меркаптопурин, метотрексат), допегитом, некоторыми гормональными препаратами (метилтестостерон, метандростенолон, пероральный контрацептив инфекундин), противодиабетическими сульфаниламидами (бутамид), антибиотиками (тетрациклины, рифампицин), цинхофеном.

Развитию лекарственных гепатитов способствует значительная длительность применения препаратов, особенно со столь частым в клинической практике одновременным назначением разных медикаментозных средств. Существенное значение имеет повышенная до-

зировка (например парацетамола — препарата, близкого к широко применяемому фенацетину). Важно также уточнить переносимость препаратов, возникновение любых других (внепеченочных) проявлений лекарственной болезни (зудящие высыпания на коже, артралгия, лихорадка, стоматит, дерматит, эозинофилия), прием подобных препаратов в прошлом, наличие у больных признаков пищевой или холодовой аллергии, аллергических болезней. Важное значение имеет уточнение конкретных сроков начала и окончания приема каждого из препаратов. Следует учитывать возможность развития лекарственных гепатитов не только в период приема препарата, но и в ближайшие недели после его отмены.

Клинико-лабораторная характеристика лекарственных гепатитов неоднозначна, как и их патогенетическая основа. Некоторые из них являются по своему существу токсическими (например, при приеме пиридинамида, этионамида, ипразида, тетрациклина), другие — токсико-аллергическими (вызываются аминазином, ПАСК), третьи правильнее охарактеризовать как лекарственные гепатозы (возникают при даче гормональных препаратов). Наконец, некоторые лекарственные средства (например, фторотан, парацетамол) могут вызывать крайне тяжелые поражения печени с массивным некрозом, близким по характеристике к фулминантной форме гепатита В (см. гл. VI). Для лекарственных гепатитов первой группы, как и для типичной желтушной формы вирусных гепатитов, характерно преобладание цитолитического синдрома, а из лабораторных показателей — гипертрансаминаземия. При лекарственных поражениях печени второй и третьей группы выявляется достаточно выраженный холестатический компонент с соответствующими клиническими (зуд кожи) и биохимическими проявлениями (билирубин-трансаминазная диссоциация, гиперфосфатаземия). Важно отметить, что при всех лекарственных гепатитах желтуха в большинстве случаев не интенсивная. Еще одной особенностью является нередкая склонность ее к затяжному течению, особенно при позднем распознавании и продолжении приема лекарственных средств уже на фоне появившихся признаков гепатита.

При проведении дифференциального диагноза, наряду с выяснением возможной роли лекарственных средств в патологии печени, не менее важно исключение вирусных гепатитов на основании уточнения соответ-

ствующих клинико-эпидемиологических данных и проведения контрольной индикации специфических маркеров. При этом оценка результатов индикации не может быть формальной. Так, например, обнаружение НВ_sAg у туберкулезного больного с симптомокомплексом гепатита, возникшего после длительного курса лечения пиризинамидом, само по себе еще не свидетельствует о его вирусной природе. Не исключено, что у заболевшего и ранее была НВ_s-антигенемия. Дифференциальный диагноз требует максимально полного учета всей полученной информации.

Инфекционные болезни, сопровождающиеся желтухой. Кроме гепатитов А, В, ни А, ни В, желтуха может наблюдаться и при некоторых других вирусных (инфекционный мононуклеоз, желтая лихорадка, цитомегаловирусная инфекция), а также бактериальных (лептоспироз, иерсиниоз) и протозойных (токсоплазмоз) инфекциях. Опорными критериями для дифференциального диагноза служат клинические признаки, характерные для данных инфекций и не свойственные вирусным гепатитам (соответствующий эпиданамнез, острое бурное начало, высокая лихорадка, экзантема, лимфаденопатия, тонзиллит, миалгия, изменения картины крови, мочи и др.). С другой стороны, при этих инфекциях, как и при других заболеваниях, с которыми приходится проводить дифференциальный диагноз, отсутствуют клинико-эпидемиологические данные, типичные для вирусных гепатитов. Решающее значение имеет лабораторный контроль с использованием специфических методов диагностики как вирусных гепатитов, так и других предполагаемых инфекций. Следует отметить, что дифференциальный диагноз гепатитов А и В с другими инфекциями, протекающими с желтухой, большей частью особых трудностей не составляет. Во всяком случае, согласно материалам Горьковского гепатологического центра, число врачебных ошибок, с ним связанное, было существенно меньше, чем количество расхождений диагнозов гепатита В с алкогольными и лекарственными гепатитами.

Хронические гепатиты. Циррозы печени. Больные данной группы систематически поступают в гепатитные отделения инфекционных больниц по подозрению на острый гепатит А и гепатит В (при неучтенном анамнезе) или для уточнения этиологии заболевания. Основными критериями дифференциального

диагноза с острыми гепатитами являются детальный анализ анамнестических данных, свидетельствующих о большой давности болезни, отсутствие цикличности процесса, в частности типичного преджелтушного периода. При оценке объективного статуса особенно важны результаты исследования печени. Плотная консистенция печени, четко улавливаемая при пальпации, не свойственна острому гепатиту и подтверждает развитие хронического процесса. При осмотре больных на фоне желтухи часто выявляются так называемые внешние «печеночные» знаки. Из лабораторных показателей заслуживает внимания определение белкового спектра крови, в частности установление гипергаммаглобулинемии, отсутствующей при острых гепатитах.

Дифференциальный диагноз хронических форм вирусных гепатитов проводят с хроническими гепатитами невирусной природы — лекарственными, токсическими, аутоиммунными, алкогольными гепатопатиями, пигментными гепатозами (Жильбера, Дабина — Джонсона, Ротора), хроническими заболеваниями желчных путей (желчнокаменная болезнь, холангит, холецистит). Сложен большей частью дифференциальный диагноз цирроза печени вирусного и невирусного происхождения (токсического, белководефицитного и др.).

При первичном обращении больных уже в фазу хронического гепатита или, тем более, цирроза печени уточнение причинных факторов, в частности установление вирусной этиологии заболевания, практически всегда представляет большие трудности. Важное дифференциально-диагностическое значение приобретают данные эпиданамнеза (повторные парентеральные вмешательства, принадлежность к «группам риска» заражения гепатитом В, донорство), наличие указаний на перенесенный острый гепатит, сроки его развития и основные проявления, течение последующего периода, возникновение рецидивов. Каких-либо объективных клинических патогномичных признаков, а равно и лабораторных сдвигов, присущих исключительно хроническим гепатитам и циррозам печени невирусной природы, не существует.

Проведение дифференциального диагноза требует от врачей-инфекционистов достаточно твердых знаний клиники и особенностей течения не только острых, но и хронических болезней печени разного происхождения. Можно в этих целях адресовать читателей к

последним монографиям А. Ф. Блюгера и И. Н. Новицкого (1984), С. Д. Подымовой (1984).

Трудная задача дифференциального диагноза несколько облегчается в отношении отграничения алкогольных и медикаментозных гепатопатий с учетом анамнестических данных, выявления других внепеченочных проявлений алкогольной болезни, длительного приема различных препаратов, признаков непереносимости лекарственных средств и др. Важно также отметить заведомо невирусный генез билиарного цирроза печени, не только вторичного, но и первичного. Установлено, что вирусные гепатиты В, ни А, ни В к первичному билиарному циррозу печени не приводят.

Обязательным критерием дифференциального диагноза хронических болезней печени вирусного и невирусного происхождения является динамический контроль за специфическими маркерами вируса гепатита В. Обнаружение в крови больных HB_sAg или, тем более, HB_eAg , анти- HB_s , анти- HB_e , анти- $\text{HB}_c\text{-IgM}$ может иметь решающее значение в распознавании хронической формы гепатита В. Следует только заметить, что оценка результатов индикации специфических маркеров у каждого больного не должна быть формальной (см. гл. VII). Дополнительную информацию можно получить при проведении индикации HB_sAg в биоптатах печени с помощью иммунофлюоресцентного метода или окраски орсеином [Leevy C. M., Tygstrup N., 1976; Patrick R. S., McGee J. O'D., 1980]. С другой стороны, подчеркнем, что отрицательные результаты индикации маркеров вируса В сами по себе еще не позволяют исключить вирусный генез хронического гепатита или цирроза печени. Нужно учитывать отсутствие специфических маркеров гепатита ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения, при котором, как уже отмечалось, хронизация процесса развивается не реже, чем при гепатите В.

Глава IX

ЛЕЧЕНИЕ

Из всех узловых вопросов проблемы вирусных гепатитов, пожалуй, наименее решенным является лечение больных. Сравнительно с современными методами диагностики терапевтические мероприятия в значительной

мере сохранились без существенных изменений с более раннего эмпирического периода и еще во многом соответствуют устаревшим представлениям о сущности развивающихся при гепатитах патологических процессов и путях их коррекции. Подтверждением нерешенности проблемы лечения вирусных гепатитов может служить широкий диапазон терапевтических рекомендаций, публикуемых даже в последние годы. Многие из них не только плохо согласуются между собой, но, подчас, прямо противоположны. Малая эффективность подобных лечебных схем породила среди практических врачей терапевтический нигилизм, априорное неверие в саму возможность оказания действенной помощи при гепатитах. Такие представления нередко приводят к врачебным ошибкам, и тяжелые больные совершенно неоправданно остаются без должного лечения. Кроме того, неверие врача неизбежно передается больному, что, безусловно, затрудняет его лечение. Столь же ошибочна полярная тактика полипрагмазии — назначения самых различных терапевтических средств и их комбинаций в расчете, что хоть какое-нибудь из них поможет.

Современная комплексная терапия больных вирусными гепатитами требует прежде всего четкого понимания конкретных ее задач и путей достижения. Она основывается на знании патогенеза, иммунно- и морфогенеза гепатитов, учете особенностей разных клинических форм заболеваний, знании критериев оценки тяжести и прогнозирования хронизации процесса, умении реализовать эти знания у постели больного. Иначе говоря, вся сумма сведений, изложенных в предыдущих главах, помимо самостоятельного значения, призвана явиться отправной базой, необходимой врачу для выбора и обоснования наиболее эффективной, строго индивидуализированной терапии конкретного больного с учетом формы, фазы и особенностей динамики патологического процесса. Именно такие подходы к терапии вирусных гепатитов регламентированы приказом МЗ СССР № 752.

Лечебные мероприятия должны, с одной стороны, способствовать предотвращению или, по крайней мере, ограничению процесса некробиоза гепатоцитов и нормализации метаболических сдвигов, обеспечить наиболее благоприятные условия для возможно быстрого и полного завершения репаративных процессов в печени. Широко известные данные о высокой способности ткани

печени к регенерации подтверждают достижимость этой задачи. С другой стороны, должны быть категорически исключены любые агенты, которые прямо или косвенно, хотя бы потенциально, могут оказать на печень противоположное, повреждающее влияние. Учитывая легкую ранимость патологически измененной печени по отношению к разным физическим и химическим факторам, общий принцип медицины «поп посере» (не повреди) при лечении больных гепатитами требует от врача особой осторожности. Принятая в СССР тактика предельно экономной, щадящей, терапии должна быть противопоставлена появившейся в зарубежной литературе тенденции к излишней либерализации системы лечения больных вирусными гепатитами. Так, в восстановительном периоде болезни без всяких на то оснований ревизуется даже запрещение спиртных напитков [Koff R. S., 1978].

Непременным условием успеха терапии гепатитов является своевременность ее начала. В нашей стране этому в значительной мере способствует обязательная госпитализация больных. В соответствии с приказом МЗ СССР при постановке диагноза гепатитов А, В, ни А, ни В больные подлежат немедленной госпитализации в инфекционные больницы (отделения). Это, кроме всего прочего, служит важным критерием контроля ранней диагностики вирусных гепатитов. За рубежом во многих странах основную массу больных оставляют на дому, госпитализируют преимущественно тяжелых больных с фулминантным течением, прогрессирующей желтухой, кровотечениями. Такая практика заведомо задерживает раннее начало лечения, а селекция тяжелых больных определяет крайне высокую больничную летальность, достигающую 10 и даже 20% [Martini G. A., Strohmeyer G., 1975].

Важнейшим принципом терапии вирусных гепатитов является строгая ее индивидуализация с учетом преморбидного фона, нередкого наличия (особенно при гепатите В) подчас тяжелых сопутствующих заболеваний, возраста больных и других особенностей организма заболевших. Так, не требует специальных доказательств настоятельная необходимость индивидуализации методики лечения гепатита у больных сахарным диабетом, язвенной болезнью, ожирением. Это соответствует классическому принципу: «Лечить не болезнь, а больного человека», — незыблемому в отечественной клинической практике со времен М. Я. Мудрова. Наряду с этим сле-

дует подчеркнуть, что в условиях печеночной недостаточности лечение сопутствующих заболеваний, связанное с дополнительными лекарственными назначениями, в большинстве случаев должно быть отложено. Исключения составляют лишь экстремальные состояния, требующие неотложной помощи. Должны быть по возможности отставлены во времени и хирургические вмешательства. Установлено, что при наличии сопутствующей гепатопатии в послеоперационном периоде осложнения со стороны печени возникают в 500 раз чаще, чем у больных без исходной патологии печени [Хартиг В., 1982]. В педиатрической практике хорошо известны особые трудности лечения гепатита А у детей первого года жизни [Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф., 1982]. Подчеркивается в литературе необходимость в специальной системе лечения гепатита В у больных пожилого и старческого возраста [Дунаевский О. А., Постовит В. А., 1982]. Индивидуализация методов лечения должна быть обеспечена не только на этапе выбора адекватной терапевтической программы, но и на всем протяжении ее реализации. План лечения требует постоянной корректировки в процессе наблюдения за больными. Ежедневный контроль позволяет оценить динамику течения болезни, выявить наличие или отсутствие улучшения состояния больных, своевременно распознать побочные эффекты. При лечении тяжелых и особотяжелых больных контроль приобретает характер интенсивного наблюдения. Оценка эффективности лечения предусматривает учет не только динамики течения болезни по клинико-биохимическим данным, но и результатов повторных исследований специфических маркеров, характеризующих очищение организма от возбудителя. При вирусных гепатитах в связи с широкой потенцией к естественному самоизлечению истинная оценка значения любого терапевтического мероприятия требует рандомизированного контроля, т. е. наличия сравнительной группы больных, подобранной по случайному признаку. Не следует думать, что тщательная оценка эффективности терапии возможна только в крупных гепатологических центрах. Дело чести каждого практического врача — предельно объективно оценивать результаты лечения находящихся под его наблюдением больных вирусными гепатитами.

Этиотропная терапия. Из химиотерапевтических препаратов, испытываемых при лечении вирусных гепа-

титов, обнадеживающие результаты получены при применении аденозинарабинозид-5'-монофосфата (син. АРА-АМР, видерабин), в меньшей степени ацикловира (син. гуанизин). Препараты назначались внутривенно, аденозинарабинозид в дозе 5—15 мг/кг, ацикловир — 1,8—5 мг/кг в сутки длительными (до 3 нед) повторными курсами. В основном они испытывались при хроническом активном гепатите В [Sherlock Sh. et al., 1978—1983; Blum A. L. et al., 1978—1982; Merigan T. C., 1983; Трепо С. Г., 1983; Loeschke K. et al., 1985; и др.]. Терапевтический эффект был получен только при применении препаратов в фазу активной репликации вируса, что подтверждалось положительным ДНК-полимеразным тестом и циркуляцией НВ_eAg в крови. В этой группе у половины больных в процессе лечения закономерно наступала сероконверсия с исчезновением НВ_eAg и появлением анти-НВ_e, чему соответствовали и благоприятные клинические результаты. При НВ_eAg-негативных формах хронического активного гепатита противовирусная химиотерапия была малоэффективной. В целом при хроническом активном гепатите В показания для назначения аденозинарабинозида и ацикловира были установлены всего у 5,8% больных [Ascione A. et al., 1984], что в значительной мере ограничивает их применение.

Другим путем поиска этиотропной терапии гепатита В, активно проводимым в СССР, явилось испытание интерферона, специально приготовленного для парентерального введения. В отличие от синтетических противовирусных препаратов, интерферон представляет собой естественно образующийся вирусиндуцированный клеточный белок защитного действия, препятствующий дальнейшей репликации исходного, а равно и других вирусов. Образование интерферона рассматривают как универсальный механизм защиты клетки. Не обладая ни антигенными, ни антительными свойствами, он обеспечивает клеточную невосприимчивость ко многим вирусам, что позволило его охарактеризовать как противовирусный препарат широкого спектра действия. В лечебных целях испытывался человеческий лейкоцитарный интерферон α_2 , назначавшийся парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно) в дозах от 2,5 до 20 млн. ЕД в день. Для лечения были отобраны тяжелые больные гепатитом В, в том числе с фульминантным и хроническим активным гепатитом [Квиташ-

вили М. А., 1982; Змызгова А. В., 1984]. Первые результаты получены достаточно благоприятные. Интерферон подавлял репликацию вируса. Широкое испытание интерферона пока ограничивается трудностью получения очищенных стандартизованных лечебных препаратов и, соответственно, их дороговизной. Однако намечаются перспективы получения интерферона на основе генной инженерии [Овчинников Ю. А., Жданов В. М. и др., 1983]. В зарубежной литературе приводятся данные об успешном опыте сочетанного применения интерферона и аденозинарабинозида [Schullard G. H. et al., 1981; Smith C. J., Merigan T. C., 1982], что, правда, иногда провоцирует побочный эффект и поэтому требует большой осторожности [Тетро С. Г., 1983]. С другой стороны, показано, что одновременное назначение глюкокортикостероидов нейтрализует положительный эффект действия интерферона [Aderka D. et al., 1982].

Эффективность иммуноглобулинов (γ -глобулинов) в профилактике гепатитов А и В (гл. XI) определила интерес к оценке их терапевтического значения. При гепатите А испытывали нормальный иммуноглобулин с высоким содержанием анти-НАV, при гепатите В — специально полученный иммуноглобулин направленного действия с высоким титром анти-НВ_s и цельную сыворотку, обогащенную анти-НВ_s. Первые результаты показали благоприятными [Krugman S., Gocke D. J., 1978], однако при дальнейшем накоплении материалов они не подтвердились. В качестве средства специфической терапии гепатита В испытывали и вакцину, приготовленную на основе НВ_sAg [Фарбер Н. А. и др., 1984]. С ее помощью пытались «расшатать» иммунологическую толерантность к вирусу гепатита В и достичь «искоренения» персистирующей НВ_s-антигенемии. Однако и эта попытка пока себя не оправдала.

Таким образом, приходится констатировать, что возможности направленного подавления репликации вирусов гепатита путем химио-, иммуно- и интерферонотерапии пока весьма ограничены. Этиотропная терапия вирусных гепатитов на современном этапе имеет сугубо поисковый характер, и ее разработка делает, по существу, только первые шаги. Поэтому в повседневной клинической практике при лечении больных используется пока только патогенетическая терапия.

Значительная часть больных вирусными гепатитами, прежде всего гепатитом А, не требует лекарственных назначений. Принятая система лечения данных контингентов больных получила условное наименование базисной терапии. Основными ее компонентами являются рациональный режим и адекватное лечебное питание. При лечении больных тяжелыми и активными формами вирусных гепатитов базисная терапия имеет значение в качестве обязательного фона, сочетаемого с необходимыми лекарственными назначениями. В клинической практике нередко недооценивают возможности безлекарственной терапии вирусных гепатитов и, наоборот, переоценивают роль лекарственных средств.

Режим. Правила ухода. Уже давно установлено, что соблюдение постельного режима больными вирусными гепатитами в значительной мере способствует более быстрому завершению репаративных процессов в печени. Это ставят в зависимость от создающихся при горизонтальном положении тела предпочтительных условий кровоснабжения печени. Кроме того, постельный режим обеспечивает уменьшение энергетических затрат, что также соответствует принципу охраны патологически измененной печени.

В зарубежной практике данная рекомендация рассматривается как факультативная, что, собственно, неизбежно в условиях ограниченной избирательной госпитализации больных. В СССР, в соответствии с Приказом № 752, постельный режим в острую фазу болезни предписывают всем больным. Однако строгость и длительность ограничений для разных категорий больных разные. Необходимый режим устанавливает врач, что обязательно должно быть отражено в истории болезни.

При нетяжелых формах гепатита больным уже с первых дней госпитализации разрешается садиться в постели, есть за столом, пользоваться ванной, туалетом. Период ограничений режима короткий, обычно менее недели. Сразу после улучшения состояния больного, появления окрашенного кала режим начинают расширять до обычного больничного. Такой режим, в частности, показан подавляющему большинству больных гепатитом А. В педиатрической практике подчеркивается нецелесообразность строгого ограничения активных движений больных детей в восстановительном периоде

гепатита [Нисевич Н. И., 1981; Алажилль Д., Одьевр М., 1982].

При тяжелых формах гепатита в острую фазу болезни назначают строгий постельный режим. Больным не разрешается вставать с постели. При наличии туалета непосредственно при палате, если состояние больного позволяет, допускается пользоваться им для дефекации. Продолжительность постельного режима определяется течением болезни, сроками наступления кризиса. Расширение режима должно быть постепенным. При установлении сроков начала и оптимальных темпов расширения режима важно учитывать, вызывает ли активизация у больных бодрость, улучшение настроения или, наоборот, усталость, стремление отдохнуть.

Больным с хроническим активным гепатитом и циррозом печени постельный режим назначают только в фазу обострения и декомпенсации. По мере улучшения их состояния режим расширяют. Во время стационарного обследования больных хроническим персистирующим гепатитом режим практически не ограничивается, но при выписке рекомендуется исключение тяжелых физических нагрузок.

Обеспечение рационального режима, наряду с ограничением физической активности, предполагает также создание благоприятного психологического климата. В отечественной литературе соответствующие требования получили наименование охранительного режима. Важная его роль в общем комплексе терапевтических мероприятий получила широкое подтверждение при самых различных заболеваниях. При вирусных гепатитах особое значение охранительного режима определяется нередким появлением у больных повышенной раздражительности, эмоциональной неустойчивости, нетерпимости, развитием немотивированных претензий. Подобные характерологические особенности у лиц с патологией печени широко известны и получили отражение в понятии «желчного характера» («у кого желчь во рту, тому все горько»). Такие больные требуют от персонала внимания, лечения словом. Важно помочь больному приобрести уверенность в выздоровлении, и, наоборот, совершенно недопустимы любые формы запугивания, даже, казалось бы, в завуалированном виде. Больные гепатитом В, хроническими гепатитами и циррозом печени нередко длительно находятся в стационаре и на всем протяжении этого срока охранительный режим, обеспе-

чение нервного покоя имеют для них очень важное значение. Непременным компонентом успешного лечения является психологическая совместимость врача и больного. Большую роль играет воспитание у больного чувства доверия к врачу. Как свидетельствует многолетний опыт, смена врача, особенно повторная, часто оказывает весьма отрицательное влияние. Поэтому желательно, чтобы каждого больного на всем протяжении пребывания в стационаре наблюдал один и тот же врач. Это относится и к исключению неоправданных перемещений больного из палаты в палату и, тем более, в другое отделение.

Большое терапевтическое значение, в том числе для создания охранительного режима, имеет обеспечение хорошего ухода за больными. При его отсутствии постельный режим остается чисто номинальным, нереализованным назначением. Правила ухода обычные, его объем определяется тяжестью течения болезни.

Существенным компонентом ухода за больными вирусными гепатитами является контроль за регулярностью стула. Известно, что интенсивность образования и накопления токсинов в кишечнике находится в прямой зависимости от длительности задержки пищевых шлаков. Поэтому предупреждение кишечной аутоинтоксикации требует регулярного опорожнения кишечника. Это существенно уже с первых дней болезни, но особенно важно в период разгара болезни, когда нарушение всех функций гепатоцитов, в том числе детоксицирующей, достигает наибольшей степени выраженности. Борьба с кишечной аутоинтоксикацией требует предупреждения запоров. Правило, которого следует придерживаться, сводится к тому, что у больных ежедневно должен быть стул — самостоятельный или искусственно вызванный. При отсутствии стула вносят коррективы в диету, назначают очистительные клизмы и слабительные средства. Предпочтительны солевые слабительные в небольших дозах, обеспечивающих легкий послабляющий эффект (сульфат магния или натрия, карловарская соль — 10—15 г на стакан теплой воды), или пищевой сорбит (10—30 г в день).

К базисной терапии, в известной мере условно, можно отнести и влажные согревающие укутывания на область печени. Эти процедуры нередко улучшают самочувствие больных, снимают неприятное ощущение давления и распираания в области печени, столь частое при

гепатитах. В зарубежной клинической практике тепловые аппликации получили самое широкое распространение. Их назначают преимущественно после кризиса, ежедневно, 2—3 раза в день, обычно после основных приемов пищи.

Лечебное питание. Трудно переоценить значение рационального лечебного питания в терапии вирусных гепатитов. Оно является одним из важнейших лечебных факторов ввиду того, что печени принадлежит центральное место в процессах ассимиляции пищи. Печень называют органом наивысшей метаболической активности. Все нутриенты — концентрированные продукты пищеварения — через систему воротной вены непременно проходят фильтр печени, где осуществляются их сортировка и химическая переработка. По выражению академика А. А. Покровского (1977), «печень находится у истоков главного метаболического потока и выполняет уникальную роль в его регуляции». Печени присуще множество метаболических функций, связанных с обеспечением обмена белков, жиров, углеводов, синтезом ферментов, витаминов.

В острую фазу гепатита в связи с развитием функциональной неполноценности гепатоцитов нормальная трансформация нутриентов нарушается. В организме больного развиваются тяжелые метаболические сдвиги, в значительной мере способствующие дальнейшему прогрессированию заболевания. В этих условиях правильная коррекция питания, выбор таких пищевых продуктов и их соотношений, которые не усугубляют метаболические сдвиги и повреждение гепатоцитов, а, наоборот, способствуют нормализации их функции, составляет одну из первостепенных задач диетотерапии.

Если сама идея применения лечебного питания в терапии гепатитов незыблема уже многие десятки лет, то пути ее воплощения, принципы построения диетотерапии претерпели существенную эволюцию. В более ранний период господствовали представления о прямой зависимости функциональной полноценности печени от уровня содержания в ее клетках гликогена. Соответственно, основную задачу лечебного питания при всех заболеваниях печени, в том числе и при вирусных гепатитах, видели в обеспечении возможно более высокого содержания углеводов в целях их отложения в гепатоцитах в виде гликогена. С этой целью углеводы назнача-

лись в повышенном количестве преимущественно в виде моно- и дисахаридов, прежде всего пищевого сахара.

С другой стороны, в соответствии со старыми принципами диетотерапии болезней печени, белки и жиры резко ограничивали. Сокращение белков аргументировалось более трудным, сравнительно с углеводами, процессом их расщепления, требующим активного участия ферментных систем печени. Кроме того, в свете классических экспериментальных исследований И. П. Павлова с мясным отравлением подчеркивалась опасность избыточного белкового питания и потенциальная угроза развития энцефалопатии в связи со снижением детоксицирующей функции печени. Страх перед жирами определялся неправильными представлениями о невозможности их переваривания вследствие прекращения поступления желчи в кишечник. В этих условиях при жиросодержащей диете предполагалась неизбежная жировая инфильтрация печени, с развитием которой, как и с обеднением гликогеном, связывали ее функциональную недостаточность. Обоснованной таким образом преимущественно сахарной диеты при гепатитах придерживались в клинической практике многие годы. Для врачей старшего поколения стали привычными стаканы с густым сахарным сиропом, постоянно стоявшие на прикроватных столиках больных болезнью Боткина, особенно в детских отделениях.

К настоящему времени на основе фундаментальных исследований биохимизма основных метаболических процессов, происходящих в печени, принципы диетотерапии при вирусных гепатитах коренным образом пересмотрены. Прежде всего не подтвердилась отпавшая позиция о закономерном развитии при всех формах гепатитов обеднения печени гликогеном и, тем более, об его определяющем влиянии на функциональную активность гепатоцитов. Не учитывался ранее и тот немало важный факт, что избыток углеводов неизбежно активизирует процессы липогенеза. Это приводит к образованию дополнительного количества жиров и, следовательно, не только не исключает, но даже, наоборот, потенциально усугубляет возможность жировой инфильтрации печени.

Далее, доказано, что высокая доля пищевого сахара, предусмотренная в диетах прежних лет, оказывает тормозящее влияние на функцию желчеотделения и может способствовать удлинению фазы ахолии.

Диаметрально противоположным стало отношение к включению в пищевой рацион белков. Оказалось, что у основной массы больных, за исключением небольшого числа в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, белки в пределах физиологической потребности не оказывают отрицательного действия. Мало того, в исследованиях более позднего периода показана небезопасность белководефицитной диеты, особенно при длительном ее применении. Она приводит к прогрессирующей потере собственных белков печени. В эксперименте установлено, что при полном белковом голодании уже через 3—4 дня печень теряет до 40—50% белка. Эти данные согласуются с закономерным развитием поражения печени при алиментарной белковой недостаточности, например, при неполноценном питании в некоторых странах тропического пояса (болезнь «квашиоркор»). Кроме того, белководефицитная диета сопровождается недостатком в организме эссенциальных аминокислот, а это приводит к прогрессирующему нарушению протеинсинтетической функции печени. Вместе с тем хорошо известно, что примерно половина общего количества синтезируемого за сутки белка образуется именно в печени. Такие важнейшие белки, как альбумин и фибриноген, составляющие около 60—65% всех белков плазмы, имеют исключительно печеночное происхождение. Спровоцированное белководефицитной диетой дальнейшее снижение синтеза белков может сказаться на самых различных жизненно важных процессах — транспортной функции белков, замедлении темпов регенерации гепатоцитов и др.

Поставлена под сомнение необходимость значительного и постоянного ограничения жиров. Контрольные морфологические исследования биоптатов печени у больных гепатитом В показали, что включение жиров в пищевой рацион в пределах физиологической потребности не вызывает ее жировой инфильтрации. Собственно ожирение печени вообще несвойственно типичным формам острого цитолитического гепатита. Причиной заблуждений прежних лет послужило нередкое развитие вирусных гепатитов на фоне жирового гепатоза алкогольного или иного генеза. Тесная взаимозависимость всех метаболических процессов не позволяет обеспечить полноценный обмен белков при недостаточном поступлении жиров. Жиры являются наиболее калорийным продуктом, а достичь положительного азотистого баланса можно только при обязательном усло-

вии достаточно высокой энергетической ценности. Жиры имеют также весьма важное самостоятельное значение. Это подтверждают прежде всего новые данные о роли эссенциальных полиеновых жирных кислот в обеспечении биосинтеза фосфолипидов клеточных мембран. Кроме того, пищевые жиры являются источниками синтеза жирорастворимых витаминов. Наконец, они незаменимы для обеспечения вкусовых качеств пищи. При лечении больных вирусными гепатитами, практически всегда протекающими с нарушением аппетита, последнее свойство жиров имеет немаловажное значение.

Таким образом, проведенный в более поздний период фундаментальный анализ проблемы показал, что диета с избытком углеводов, ограничением белков и запрещением жиров не только необоснованна и заведомо неэффективна, но в значительной мере и вредна, поскольку может еще больше усугубить имеющиеся метаболические расстройства у больных гепатитами. Установлено, что для них показана не односторонняя, а смешанная диета с правильно сбалансированным полноценным составом белков, жиров и углеводов, удовлетворяющим физиологическую потребность. Такой подход соответствует разработанным А. А. Покровским принципам сбалансированного питания. Если диета прежних лет была направлена исключительно на щажение больного органа, то сбалансированная диета имеет целью коррекцию нарушенных функций патологически измененной печени.

Диета № 5. Принятую систему питания больных с заболеваниями печени, в том числе вирусными гепатитами, традиционно обозначают как лечебный стол № 5. Построение диеты должно строго соответствовать рекомендациям Института питания АМН СССР [Беюл Е. А., 1981]. Наряду с правильным соотношением белков — 90—100 г, жиров — 80—100 г и углеводов — 350—400 г (в пересчете на 1 кг массы тела примерно 1,5—1,2—5,5 г), она должна содержать основные витамины (С — 100 мг, В₁ — 4 мг, РР — 15 мг, А — 2—4 мг), химические элементы (кальций — 0,8 г, фосфор — 1,6 г, магний — 0,5 г, железо — 15 мг). Количество свободной жидкости составляет примерно 1,5—2 л при некотором ограничении поваренной соли (10 г). Белки — 50% животных и 50% молочных и растительных, жиры — 80—85% сливочного, 15—20% растительных масел, углеводы — 80% поли-, 20% — моносахаридов (пище-

вой сахар). Обычная энергетическая ценность — 11,723—12,560 кДж (2800—3000 ккал).

Диета должна быть механически и химически щадящей. Принципиально важен способ приготовления блюд. Жареные блюда исключаются, поскольку они содержат токсичные продукты неполного разложения жира (акролеин, альдегиды). Разрешаются вареные, тушеные и запеченные блюда (после предварительного отваривания). Жиры не растапливают, а добавляют в натуральном виде. Блюда готовят без соли, а установленное ее количество добавляют во время еды. Овощи с особенно высоким содержанием клетчатки (свекла, морковь, капуста) рекомендуются в протертом виде. Протирают также жилистое мясо. Важное значение имеет рациональное сочетание пищевых ингредиентов, например творог предпочтителен с добавлением молока или молочнокислых продуктов. Пищу подают теплую, но не излишне горячую. Холодные блюда не показаны, поскольку могут способствовать дискинезии желчных путей. Не рекомендуются также мясные супы, богатые экстрактивными веществами. Питание дробное, 4—5-кратное. Дополнительные приемы пищи — второй завтрак, полдник — призваны разгрузить основные трапезы. Ужин должен быть легким — не более 20% общей энергетической ценности.

Ассортимент продуктов, которые разрешается включать в диету № 5 и, наоборот, запрещены, приведен в табл. 26. При отборе продуктов непременным условием являются их безукоризненная полноценность и свежесть. Суточное количество хлеба составляет от 200 до 300 г, с учетом привычного для больного объема, в основном пшеничного, иногда — с добавлением ржаного. Хлеб разрешают вчерашней выпечки или подсушенный; свежий хлеб не рекомендуют. В качестве основных напитков больным предлагают (по вкусу) некрепкий чай, чай с молоком, можно с вареньем или медом, лимоном, фруктовые и ягодные соки, отвар шиповника, некрепкий кофе с молоком. Крепкий чай и кофе, какао, квас не разрешаются. Любые (!) алкогольсодержащие напитки запрещаются категорически.

При назначении диеты больным гепатитами приведенные рекомендации должны рассматриваться как отправные, требующие уточнения с учетом наличия необходимого состава ингредиентов, привычных вкусов больного, индивидуальной переносимости разных про-

Рекомендации к составлению диеты № 5

Блюда и продукты	Разрешаются	Не разрешаются
Жиры	Легко эмульгируемые масла — сливочное, растительное (оливковое, подсолнечное, кукурузное)	Тугоплавкие — сало, смалец, комбизир, маргарины
Супы	Вегетарианские с овощами, крупами, лапшой, молочные, фруктовые	На мясном, рыбном, грибном бульоне, кислые и жирные щи, борщи
Мясо	Нежирных сортов (говядина, телятина, кролик) в виде паровых котлет, фрикаделей, кнелей, суфле. Колбасы — диетическая, докторская. Сосиски говяжьи	Жирных сортов — свинина, окороки, жирные колбасы, свиные сардельки, сосиски. Мясные консервы
Птица	Курица нежирная, цыплята — отварные, без кожи	Курица жирная, гусь утка, индейка
Рыба	Нежирных видов — треска, судак, сазан, навага, щука и др. — отварная	Жирных видов — осетровые, сом и др. Рыбные консервы
Молочные продукты	Творог свежий, лучше обезжиренный домашнего приготовления. Изделия из творога. Кефир, простокваша, ацидофильное молоко, молоко. Сметана только для заправки блюд. Сыры неострые	Сливки. Жирные подливы. Сыры острые
Яйца	Преимущественно для изготовления блюд, белковый омлет, отдельно (всмятку) — не более 1 шт. в сутки	Крутые и сырые яйца Яичница-глазунья
Каши и макаронные изделия	Гречневая, овсяная, рисовая, манная и др., жидкие. Лапша, вермишель, макароны	—
Овощи и зелень	Свежие, в сыром виде (морковь, капуста, огурцы, помидоры), в отварном (картофельное пюре, протертая свекла, зеленый горошек, цветная капуста, кабачки), в запеченном виде (на пару).	Квашеные и соленые. Маринованные. Бобовые — горох, фасоль, чечевица. Шавель. Богатые эфирными маслами — чеснок, редька, редис

Блюда и продукты	Разрешаются	Не разрешаются
Фрукты	Сладкие, спелые. Фруктовые блюда, кисели, муссы, желе, подливы. Курага, чернослив, изюм (без косточек)	Кислые, неспелые. Орехи, миндаль
Сласти	Мед, варенье, пастила, мармелад. Печенье из несдобного теста	Шоколад, конфеты, торты, пирожные, мороженое
Закуски	Салаты, винегреты, заливная рыба на желатине, вымоченная сельдь (изредка)	Острые приправы (перец, горчица, уксус, хрен, майонез). Копчености. Грибы

дуктов. Это, например, относится к возможности включения в диету яиц. Хорошо известно, что яйца являются высококалорийным белковым продуктом, обладающим, кроме всего прочего, весьма важным при болезнях печени желчегонным свойством. Однако у некоторых больных гепатитами, особенно в острую фазу болезни, яйца провоцируют тошноту, диспепсические расстройства. Поэтому их включение требует учета анамнестических данных и контроля за переносимостью. Таким образом, конкретное меню предписанной больному диеты составляют на основании совокупности всей информации, с учетом общих рекомендаций и индивидуальных особенностей больного. Наряду с традиционными пищевыми веществами, в диету № 5 могут быть включены и некоторые новые диетические продукты, представляющие собой специально созданные искусственные смеси, обладающие той или иной целенаправленной характеристикой.

В Институте питания АМН СССР разработана технология приготовления белипа — белкового продукта, представляющего собой смесь нежирного творога, трески и растительного масла.

Диетотерапию при вирусных гепатитах, как и другие методы лечения, следует начинать возможно раньше — уже с первых дней болезни, причем на начальном этапе, особенно при тяжелом течении заболевания, нужно применять более щадящие варианты диеты. Лечебный стол № 5 по своему химическому составу приближен к обычной, так называемой рациональной диете

№ 15 (белков — 100 г, жиров — 100 г, углеводов — 500 г), поэтому его назначают при тяжелых и среднетяжелых формах гепатита только после существенного улучшения состояния больного.

Особенности питания тяжелобольных. В острую фазу болезни, особенно в первые дни, возможности лечебного питания у тяжелобольных в значительной мере ограничены выраженными нарушениями аппетита, нередко полной анорексией, сочетающимися с постоянным чувством тошноты, повторной рвотой. В этот период питание больных должно быть максимально щадящим. Иногда даже сам вид пищи, ее запахи провоцируют тошноту и рвоту. В таких ситуациях устанавливать стандартизованную диету, конечно, не приходится. Практически в этот период больные справляются только с жидкой или полужидкой пищей (фруктовые соки, сладкий чай, чай с лимоном, фрукты, желе). Мясные продукты временно исключают с сохранением молочных белков (творог домашнего приготовления). Большой объем пищи правильнее принимать в утренние часы, поскольку во вторую половину дня больные большей частью чувствуют себя хуже и накормить их труднее.

При кормлении больных в первые дни болезни со стороны персонала не должно быть никакого насилия. В анорексии при гепатитах, кроме всего прочего, следует видеть и защитную реакцию организма, поэтому насильственное ее преодоление вряд ли оправданно. Вполне понятно, что такая полуголодная диета допустима лишь на протяжении очень короткого интервала — не больше 1—2 дней. В это время голодание стараются максимально компенсировать парентеральным введением жидкостей высокой энергетической ценности. Более длительное даже частичное голодание превращается в дополнительный отрицательно действующий фактор патогенеза, усугубляет тяжесть течения болезни и ухудшает прогноз.

Диета 5а. Первая лечебная диета, которая может быть назначена в острую фазу гепатита больным с тяжелой и среднетяжелой формой болезни, называется 5а или «5-протертая». Практически все блюда подают в протертом виде. В ней ограничено содержание жиров до 70 г. При выраженном диспепсическом синдроме устанавливают еще меньший жировой рацион — 50 г. Снижена общая энергетическая ценность до 2500—2800 ккал. (10460—11700 кДж). Диета 5а назначается

больным, как только это становится возможным, и сохраняется на всем протяжении острой фазы гепатита. Согласно рекомендациям Института питания АМН СССР, переход на диету 5 осуществляют только после исчезновения желтухи, т. е. уже в восстановительном периоде. Однако столь длительное продолжение протертой диеты представляется необоснованным. Согласно опыту Горьковского гепатологического центра, наступление кризиса, подтверждающее окончание фазы ахолии, может служить достаточным основанием для расширения диеты и перехода на лечебный стол № 5. Больные с легкой формой гепатита, как правило, не нуждаются в протертой диете, и им с самого начала лечения назначают стол № 5.

Рекомендации по диетотерапии некоторых форм гепатита. Лечебное питание должно проводиться в полном соответствии с принципами дифференцированной индивидуализированной терапии с учетом тяжести, клинических особенностей и периода болезни. Соответственно, при гепатите А, как правило, вполне допустимо быстрое расширение диеты, в то время как при гепатите В большей частью приходится длительно придерживаться более щадящего пищевого режима. Неоднозначны рекомендации в отношении лечебного питания при типичных цитолитических и атипичных холестатических формах гепатита, остром и хроническом течении.

Холестатические формы. При лечении данной группы больных особенно важно обеспечить стимуляцию желчеотделения. Для этой цели в диету включают дополнительные количества овощей, фруктов, ягод и соков, способствующих желчеотделению, — морковь, кабачки, цветную капусту, клубнику, яблоки, чернослив, арбузы и др. Активным желчегонным действием обладают растительные масла. Однако при продолжающейся ахолии их доля в общем составе жиров не должна превышать 30%. Оптимальным считают добавление растительных масел к овощным салатам. Растительные масла и овощи, наряду с желчегонным эффектом, оказывают стимулирующее влияние на функцию кишечника, что при холестатической форме гепатита В может иметь дополнительное терапевтическое значение. Важное место в лечебном питании должны занимать белоксодержащие продукты, обладающие липотропным действием, — овсянка, творог, треска, белип и др. При холестатических формах болезни особенно

важен частый ритм приемов пищи, в значительной мере способствующий усилению желчеотделения. Холестатические формы гепатита В иногда протекают с выраженными диспепсическими расстройствами, в частности с послаблением стула, сопровождающимся стеатореей. В этом случае необходимо ограничить прием жиров до 50—60 г в сутки. Исключаются молоко и другие продукты, которые могут оказать послабляющее действие. После ликвидации диспепсического синдрома и стеатореи переходят на диету № 5а, затем — № 5.

Хронические гепатиты. Как и при остром течении гепатита, тактика диетотерапии определяется характером патологического процесса, фазой болезни, состоянием больных, наличием и особенностями сопутствующих заболеваний. При хроническом активном гепатите, протекающем с выраженными клинико-лабораторными проявлениями активности процесса, показана диета № 5а. В фазу ремиссии следует придерживаться стола № 5.

Дискутабельны рекомендации в отношении диеты при хроническом персистирующем гепатите. В справочных руководствах по диетологии (1976, 1981) больным персистирующим гепатитом, даже при стабильном удовлетворительном состоянии, предписывается соблюдение диеты № 5 лишь с периодическим переходом на общий стол. Такая рекомендация, по крайней мере применительно к хроническому персистирующему гепатиту вирусного происхождения, представляется малообоснованной. Согласно опыту Горьковского гепатологического центра, данной категории больных диета № 5 показана только на период сравнительно редко у них возникающих недлительных обострений. Вне обострений им может быть разрешено общее рациональное питание (стол № 15) лишь с некоторыми дополнительными ограничениями. Должны быть исключены тугоплавкие жиры, острые закуски, не рекомендуется жареная пища, категорически запрещается употребление спиртных напитков. Важно также придерживаться рационального ритма 4-кратного питания с исключением чрезмерно обильного приема пищи за один раз, особенно в вечерние часы. Эти ограничения не столь велики и позволяют больным в основном вернуться к обычному разнообразному питанию в соответствии с их вкусами и привычками. Обсуждая проблему рационального питания при хронических гепатитах, уместно

привести справедливое высказывание F. Schaffner (1975): «Еда — одно из удовольствий человека, и никто не должен заставлять его поглощать диету, эффективность которой еще не доказана и которая уменьшает радость жизни».

Вопрос о тактике диетотерапии при хронических гепатитах перекликается с рекомендациями в отношении необходимой продолжительности соблюдения диеты № 5 в восстановительном периоде после острых вирусных гепатитов. Согласно ортодоксальным правилам, которые рекомендуются в памятках, выдаваемых реконвалесцентам, им нередко предлагается продолжать такую диету на протяжении ближайшего года после выписки из стационара. Но такой обобщенный подход противоречит принципам дифференцированной терапии. Так, для реконвалесцентов после гепатита А в этом заведомо нет никакой необходимости. У них и сроки диспансерного наблюдения в основном ограничиваются 1—3 мес (гл. X). После гепатита В при благоприятном течении восстановительного периода также в большинстве случаев реконвалесценты могут раньше перейти к обычному рациональному питанию с уже упоминавшимися ограничениями. Даже при формировании хронического персистирующего гепатита, если последний не сопровождается выраженными клинико-лабораторными проявлениями, диета может быть расширена. Практически только при формировании хронического активного гепатита требуются особая осторожность и более длительное сохранение лечебного питания.

Ц и р р о з п е ч е н и. При циррозе печени диетотерапия также требует дифференцированного подхода. В фазу стабильной ремиссии, при отсутствии признаков активности процесса и портальной гипертензии, допустим расширенный вариант диеты № 5. В период декомпенсации назначается щадящий вариант — 5а. При этом выраженные нарушения аппетита, нередко полная анорексия, требуют индивидуализации питания. Обычно лучше воспринимаются фрукты, ягоды, соки, салаты из свежих овощей, творог, отварная свежая рыба. Определенные коррективы вносят в диету при появлении синдрома портальной гипертензии, возникновении или угрозе развития асцита. В этом случае в нашей практике принято переходить на диету с высоким содержанием белка (до 120—140 г в сутки) и калий-содержащих продуктов при одновременном ограниче-

нии поваренной соли. Повышенное или, во всяком случае, достаточное количество белка особенно важно при лечении больных циррозом печени и хроническим активным гепатитом глюкокортикостероидами. Высокобелковая диета допустима только при отсутствии малейших проявлений энцефалопатии и проводится под обязательным контролем ее переносимости по клиническим данным и результатам повторных исследований показателей белкового обмена (мочевина, креатинин, остаточный азот). Выявление нервно-психических расстройств, а равно развитие гиперазотемии требуют ограничения белков. В качестве источников калия используют различные фрукты, в частности курагу, чернослив, изюм. Суточное содержание поваренной соли снижают до 2—3 г, ее подают непосредственно к столу. Блюда готовят без соли, назначается также бессолевой хлеб. Ограничивается общий объем потребляемой жидкости.

При хронических гепатитах и циррозах печени определяющее значение приобретает организация диетотерапии. Приходится учитывать, что проводится она будет вне стационара. Следовательно, для того чтобы сделанные рекомендации не остались номинальными, важно их предельно детально обсудить с больными и его родственниками. При этом основной упор делается на обеспечении домашнего питания. Общее правило таково, что даже в самый благополучный период больные хроническим гепатитом и циррозом печени не должны питаться в ресторанах и столовых общего типа. Этим определяются трудности организации еды в обеденные перерывы.

При невозможности обеспечения диетпитания мы рекомендуем таким больным брать с собой полноценные завтраки, а в столовых добавлять к ним только стакан чая или компота.

Важным звеном в организации лечебного питания больных хроническими гепатитами в амбулаторных условиях, конечно, являются диетические столовые. Гепатологические центры должны быть связаны с такими столовыми, оказывать им консультативную помощь в организации лечебного питания, а также обеспечивать контроль правильности выполнения лечебных диет. Существенно, чтобы рекомендации в отношении прикрепления к диетическим столовым с указанием намеченных диет исходили от специалистов. В практике работы

Горьковского гепатологического центра эту важную функцию выполняют врачи кабинета последующего наблюдения за реконвалесцентами.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

В острую фазу болезни показания для лекарственных назначений в основном ограничиваются тяжелыми формами гепатита, в восстановительном периоде — негладким затяжным течением, при хронических формах — развитием активного гепатита. Соответственно, лекарственная терапия проводится преимущественно при лечении больных гепатитом В и несравненно реже — при гепатите А. Выбор лечебных препаратов всегда должен быть строго обоснованным медицинскими показаниями, причем указана методика применения (способ введения, дозировка, длительность курса) и учтено не только терапевтическое, но и побочное действие каждого средства.

Следует категорически возражать против тактики совершенно необоснованной избыточной лекарственной терапии гепатитов. Нередко существующее стремление назначать обязательно импортные средства, особенно их комбинации в виде так называемых печеночных коктейлей, носит, по сути дела, характер чисто психологического воздействия на больного. Особенно много таких предложений в отношении лечения затяжных и хронических форм гепатита. Подобная рецептура быстро меняется, как мода, не оставляя никакого положительного следа в подлинной терапии гепатитов. Многие лекарственные средства, рекомендованные в более ранний период (метионин, холина хлорид, липокаин, липоевая кислота, липамид, Л-глутамин, аргинин, глутаминовая кислота), оказались неэффективными и в настоящее время не применяются. Клиницистам хорошо известно, что чем больше предлагается различных препаратов для лечения того или иного заболевания, тем менее они эффективны.

Кроме общих принципиальных возражений, подобная тактика полипрагмазии при лечении гепатитов особенно недопустима. Установлена первостепенная роль печени в биотрансформации и выведении самых различных лекарственных средств — антибиотиков, туберкулостатических препаратов, салицилатов, снотворных и психотропных препаратов, пероральных контра-

цептивов и мн. др. В условиях печеночной недостаточности опасность их гепатотоксического действия резко возрастает, особенно при одновременном назначении нескольких препаратов без учета их совместимости. Следует подчеркнуть, что лекарственная терапия вирусных гепатитов должна быть максимально экономной. В Приказе МЗ СССР № 752 с полным основанием подчеркнуто, что принцип охраны больной печени предполагает не только ограждение ее от дополнительных энергетических затрат, но и защиту от медикаментов с сомнительной или недоказанной эффективностью.

Витаминные препараты. Традиционно приняты в отечественной клинической практике при лечении больных вирусными гепатитами. Основанием служат известные данные об активном участии витаминов во многих жизненно важных метаболических процессах. В качестве коферментов они участвуют, по существу, во всех звеньях обмена — белков, углеводов, жиров. Соответственно, лечение витаминами рассматривают как своеобразный путь так называемой метаболической терапии, направленной на возможно быструю коррекцию возникающих нарушений обмена веществ.

Хотя показания для лечебного применения витаминов при вирусных гепатитах, казалось бы, не вызывают сомнений, убедительных данных, достоверно подтверждающих их терапевтический эффект (сокращение продолжительности острой фазы болезни или предпочтительность ее исходов), не опубликовано. Дело в том, что хорошо сбалансированная диета № 5 включает все основные витамины в достаточных количествах для полного покрытия физиологической потребности человека. Поэтому у большинства нетяжелых больных не возникает прямой необходимости в дополнительных лечебных витаминных препаратах. Однако этот тезис не абсолютно безупречен. Приходится учитывать, что метаболические расстройства в условиях патологически измененной печени могут быть обусловлены не алиментарной экзогенной недостаточностью тех или иных нутриентов, в частности витаминов, а нарушением способности их ассимилировать, т. е. внутренними (эндогенными) причинами. Поэтому считают, что отсутствие дефицита витаминов не исключает целесообразность применения витаминных препаратов, которые могут оказать не только заместительное, но и фармакологическое действие [Блюгер А. Ф., 1978]. Это положение

требует, конечно, дополнительного изучения. Постановка диагноза гепатита А или гепатита В сама по себе, полагаем, еще не предопределяет необходимость назначения витаминных препаратов. Согласно нашему опыту, можно выделить две группы показаний. Первая определяется сезонными трудностями обеспечения достаточного количества свежих овощей и фруктов в зимний и весенний период, важных для поддержания витаминного баланса. Вторая группа связана с особенностями и тяжестью течения гепатита, отсутствием у больного полноценного аппетита. Витаминные препараты преимущественно показаны при тяжелых формах острого гепатита, хроническом активном гепатите, а также выраженных проявлениях синдрома холестаза.

В целях дополнения к диете предпочтительны официнальные поливитаминные препараты, назначаемые в виде драже или таблеток, — «Декамевит», «Гексавит», «Пангексавит», «Гептавит», «Поливитамины» и др. Они включают в разных сочетаниях водорастворимые витамины В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₃ (пантотеновая кислота), В₅ (никотинамид), В₆ (пиридоксин), В_с и В₁₂ (фолиевая кислота и цианокобаламин), С (аскорбиновая кислота), рутин, а также жирорастворимые витамины — А (ретинол) и Е (токоферол). Дозировка не превышает пределов физиологических потребностей.

Применение комплекса витаминов более физиологично, чем назначение отдельных ингредиентов. Избирательное введение какого-либо одного витамина, особенно парентерально, должно иметь строгие обоснования. Оно может привести к дисбалансу в метаболических механизмах и оказать не терапевтически полезное, а неблагоприятное влияние. В частности, следует возражать против совершенно неоправданных при гепатитах и, вместе с тем, нередких в клинической практике инъекций витамина В₆. Рекомендации обосновывают экспериментальными данными о его способности стимулировать накопление гликогена в печени. Однако, как уже отмечалось, при вирусных гепатитах обеднение гепатоцитов гликогеном происходит только при наиболее тяжелых формах болезни, протекающих с массивным (субмассивным) некрозом печени. Кроме того, установлено, что в условиях печеночной недостаточности инъекции витамина В₆ не всегда хорошо переносятся, могут вызывать аллергические реакции. Опасность побочного действия возрастает при одновременном введе-

нии других витаминов группы В, особенно В₁. Нужно иметь в виду, что нельзя смешивать витаминные препараты и производить инъекции из одного шприца.

Парентеральное назначение витаминных препаратов следует ограничивать в основном тяжелыми формами гепатита, при которых пероральный способ введения любых лекарственных средств резко ограничен. В частности, при лечении тяжелобольных часто практикуют добавление 5% раствора аскорбиновой кислоты в инфузионный раствор глюкозы. Аскорбиновая кислота является важнейшим биокатализатором окислительно-восстановительных процессов, в качестве переносчика водорода активирует окислительные и протеолитические ферменты. Участвует также в процессах свертывания крови, стимулирует активность протромбина. Оказывает ангиопротективное действие, благоприятно влияет на сосудистую стенку, способствует синтезу коллагена и проколлагена, уменьшает проницаемость капилляров. Поэтому инфузия аскорбиновой кислоты при тяжелых формах вирусных гепатитов имеет широкие показания.

В терапии тяжелых форм гепатитов широкое применение получили инъекции одного из препаратов витамина В₁-кокарбоксилазы. Назначают в виде 2,5% раствора, вводят по 2—4 мл внутривенно, внутримышечно, подкожно в целях коррекции метаболических расстройств, особенно при выявлении у больных ацидотических сдвигов. Хотя данная рекомендация весьма популярна в клинической практике, ее фактическая ценность требует подтверждения.

Дискутабельна также целесообразность широкого назначения при вирусных гепатитах инъекций витамина В₁₂ с целью липотропного эффекта действия. В нашей практике показания ограничены холестатическими формами гепатита, при которых особенно важна стимуляция липотропных механизмов. Аналогичные показания имеются и при развитии гепатита на фоне жирового гепатоза, например у алкоголиков или больных ожирением, сахарным диабетом. При лечении данных категорий больных мы по возможности стремимся заменить инъекции витамина В₁₂ приемами внутрь комбинированных таблеток фоликобаламина, содержащих 50 мкг цианокобаламина и 5 мг фолиевой кислоты.

Витамин А считают преимущественно показанным при холестатических формах гепатита, протекающих с длительной ахалией. У этой группы больных наруша-

ется способность печени преобразовывать каротин, являющийся провитамином, в ретинол, что и обеспечивает целесообразность применения препаратов витамина А. Аналогичным эффектом действия обладает другой жирорастворимый витамин — Е. Может быть использован комбинированный препарат «Аевит», содержащий оба витамина.

Третий жирорастворимый витамин — К — широко известен в качестве активного гемостатического средства, его даже называют антигеморрагическим и коагуляционным витамином. Он является обязательным компонентом свертывающей системы крови, стимулирует превращение предшественников прокоагулянтов протромбинового комплекса в активированные факторы. При дефиците витамина К развивается прогрессирующая гипопротромбинемия. Витамин К участвует также в белковом обмене, в частности в биосинтезе фибриногена. При вирусных гепатитах витамин К показан в случае развития у больных геморрагического синдрома. Назначают обычно его водорастворимый аналог — викасол — внутрь (15—30 мг) или внутримышечно (1% раствор, 1—1,5 мл).

Инфузионная терапия. Под таким условным наименованием принято объединять систему внутривенных капельных инфузий с введением различных по составу лекарственных средств. При вирусных гепатитах инфузионная терапия направлена прежде всего на дезинтоксикацию, восстановление гомеостатического равновесия внутренней среды организма, коррекцию нарушений жизненно важных функций, а также, в доступной мере, обеспечение парентерального питания. Вполне понятно, что задачи и, соответственно, методы инфузионной терапии при разных формах гепатита разные. При легких формах инфузионная терапия не показана, при среднетяжелых имеет ограниченное значение, при тяжелых и особо тяжелых — составляет основу лечения.

Гемодез. Официальный отечественный препарат дезинтоксикационного действия. Вводят гемодез внутривенно капельно в подогретом виде (36 °С), со скоростью не более 50—60 капель в 1 мин. При более быстром введении возможна неблагоприятная реакция — покраснение кожных покровов, снижение артериального давления, тахикардия, затрудненное дыхание, что требует прекращения инфузии и соответствующих дополнительных назначений. При поддержании допустимого

темпа введения гемодез переносится хорошо. Дезинтоксикационный эффект сказывается уже через 15—20 мин после начала инфузии и сохраняется в течение 4—6 ч. Объем и кратность инфузии устанавливают в зависимости от тяжести гепатита. Вместо гемодеза могут быть использованы близкие по действию полидез (3% раствор поливинилового спирта) и желатиноль (зарубежные аналоги — гемогель, плазмогель, желофузин) в той же дозировке.

Глюкоза. При лечении больных гепатитами в целях дезинтоксикации глюкозу применяют внутривенно в виде капельных инфузий 5% раствора. При этом важно обеспечить именно капельную инфузию, не подменяя ее струйным введением. Уже в ранних исследованиях А. Ф. Билибина и К. М. Лобана было показано несомненное преимущество малоконцентрированной глюкозы сравнительно с введением 40% раствора. Изотонические растворы глюкозы иногда применяются подкожно и интаректально (капельные клизмы). Однако от подобных рекомендаций следует воздержаться. Ни тот, ни другой способы введения не обеспечивают достаточного терапевтического эффекта. Необоснованно и, вместе с тем, еще нередко применяется в клинической практике назначение растворов глюкозы в виде питья. Это приводит к непропорциональному увеличению удельного веса углеводов в пище и нарушает принцип сбалансированной диеты. Кроме того, как уже было отмечено, прием внутрь повышенных количеств моносахаридов действует угнетающе на желчеотделение, что при вирусных гепатитах может иметь лишь отрицательное значение.

В процессе инфузионной терапии больных вирусными гепатитами одной из нередко допускаемых ошибок является введение растворов глюкозы, особенно больших их объемов, без добавления к ним электролитов. Вследствие этого создается дополнительный дефицит калия. Добавление солей калия к раствору глюкозы позволяет избежать развития электролитного дисбаланса. Целесообразно применять растворы, содержащие в 1 л 50 г глюкозы (5% раствора) и 1—2 г калия хлорида [Соринсон С. Н. и др., 1975]. При лечении тяжелобольных в раствор добавляют также инсулин (1 ЕД на 16,6 ммоль глюкозы). Таким путем достигается поляризующий эффект, обеспечивающий прохождение калия внутрь клетки. Тем самым устраняется дефицит калия

не только во внеклеточной, но и внутриклеточной жидкости. При лечении больных с тяжелыми формами вирусных гепатитов с успехом может быть использован комбинированный раствор Sodi Pollares, широко применяемый в кардиологической клинике: 3,7 г KCl и 12 ЕД инсулина на 1 л 5% раствора глюкозы. Поляризующие смеси, содержащие глюкозу, калий и инсулин, особенно ценны при метаболическом алкалозе для коррекции развивающегося при этом электролитного дисбаланса.

Важное самостоятельное значение в терапии тяжелых форм гепатитов имеют энергетические растворы глюкозы с повышенным ее содержанием. Их назначают при невозможности обеспечения полноценной диетой и необходимости ее дополнения парентеральным питанием. Моносахариды — глюкоза и фруктоза — являются практически единственным энергетическим материалом, допустимым при гепатитах. Такие высококалорийные жировые эмульсии, как интралипид, липофундин, широко применяемые при парентеральном питании, противопоказаны больным с острой печеночной недостаточностью. Не может быть использован при гепатитах и этиловый спирт, входящий в качестве источника энергии во многие официальные препараты для парентерального питания. При необходимости больным с тяжелыми формами гепатитов вводят внутривенно 10—20% растворы глюкозы. Скорость введения не должна превышать 0,5 г глюкозы на 1 кг/ч. С целью лучшей утилизации глюкозы в раствор добавляют инсулин из расчета 1 ЕД на каждые 4 г глюкозы. При этом существенно уменьшаются гипергликемия и потери глюкозы с мочой. Следует заметить, что фруктоза быстрее и полнее включается в метаболические процессы, чем глюкоза. Усвоение фруктозы не требует участия инсулина. Потери с мочой фруктозы в 4 раза меньше, чем глюкозы. Однако широкое применение фруктозы в клинической практике ограничивает ее дороговизна. Более доступно использование сахарозы в виде инвертного сахара, содержащего равные количества глюкозы и фруктозы.

Полиионные буферные растворы. Официальные полиионные растворы для внутривенного введения (табл. 27) выпускают в закрытых флаконах или готовят непосредственно перед употреблением. Как и 5% раствор глюкозы, они изотоничны, что позволяет вводить их в больших количествах. По своему терапевтическому эффекту они имеют несомненное преимущество перед

изотоническим (0,85%) раствором натрия хлорида, который менее полно восстанавливает потери электролитов и не корригирует нарушений кислотно-основного состояния. При тяжелых формах вирусных гепатитов полиионные буферные растворы назначают в виде внутривенных капельных инфузий. Наряду с определенным детоксицирующим эффектом, полиионные растворы имеют важное значение в коррекции нарушений кислотно-основного состояния и электролитного баланса. При этом непременным условием является обеспечение соответствующего лабораторного контроля, определяющего объем и необходимую продолжительность инфузии. Бесконтрольное введение полиионных буферных растворов легко может привести к алкалозу и гиперкалиемии, которые вызывают резкое ухудшение состояния больного.

Т а б л и ц а 27

Официальные полиионные растворы для внутривенного введения

Раствор	Содержание солей, ммоль/л			
	Щелочной буфер	Натрия хлорид	Калия хлорид	Другие соли
«Трисоль»	47,6 (натрия гидрокарбонат)	85,5	13,5	—
«Ацесоль»	24,4 (натрия ацетат)	85,5	13,5	—
«Хлосоль»	43,6 (натрия ацетат)	81,2	20,2	—
«Квартасоль»	31,7 (натрия ацетат)	81,2	20,2	—
	11,9 (натрия гидрокарбонат)	—	—	—
«Лактасоль»	29,4 (натрия лактат)	107,0	4,0	4,0 (кальция хлорид)
	3,6 (натрия гидрокарбонат)	—	—	1,4 (магния хлорид)

Инфузия официальных полиионных растворов рассматривается как первое звено корригирующей терапии, причем наиболее полную коррекцию обеспечивает инфузия раствора «Квартасоль» [Покровский В. И. и др., 1984]. Согласно опыту инфекционной клиники ВМедА им. С. М. Кирова [Матковский В. С., Кошиль О. И. и др., 1982], предпочтителен раствор Лабора, также включающий широкий состав электролитов (KCl — 1,2 г,

CaCl_2 — 0,4 г, MgSO_4 — 0,8 г на 1 л 10% раствора глюкозы). Если в процессе инфузии не удастся компенсировать ацидотические сдвиги или дефицит калия (наиболее частый вариант дисэлектrolитемии), то, наряду с ее продолжением, вводят дополнительные расчетные количества растворов оснований или калия. При этом пользуются формулами расчета, принятыми в практике интенсивной терапии. Для коррекции ацидоза обычно назначают 150—250 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната (1 мл содержит 0,6 ммоль оснований), реже, в целях более быстрой компенсации, применяется 8,4% раствор (1 мл — 1 ммоль оснований).

В настоящее время накоплен опыт по применению трисамина (3,66% раствор триоксиметиламинометана; 1 мл соответствует 0,3 ммоль оснований). Трисамин проникает в клетки и устраняет внутриклеточный ацидоз. Выводится почками, стимулируя при этом диурез. Темп инфузии трисамина не должен превышать 80—100 капель в 1 мин. При более быстром введении может наступить угнетение дыхания. Максимальная дозировка, в пересчете на сухое вещество, составляет 1,5 г/кг в сутки. Повторно растворы трисамина назначаются с интервалами в 2—3 дня, а при необходимости более раннего введения дозировку уменьшают в 2 раза.

Хуже разработаны методы коррекции метаболического алкалоза, особенно опасного при тяжелом течении вирусных гепатитов в связи с потенцированием угрозы развития печеночной комы. При выявлении сдвигов в сторону алкалоза можно использовать слабокислый коллоидный раствор желатиноля по 250—500 мл внутривенно. В целях компенсации алкалоза иногда назначают большие количества аскорбиновой кислоты. Однако при этом не учитывается, что официальный раствор аскорбиновой кислоты выпускается с высоким содержанием натрия гидрокарбоната (2,385 г на 5 г кислоты), что усредняет рН.

При выявлении значительного дефицита калия, который не погашается инфузией полиионного раствора, дополнительно вводят расчетное количество хлорида калия или иной его соли. В нашей практике при лечении тяжелых форм гепатита В широко назначается официальный препарат панангин. Содержащийся в нем аспарагинат калия усваивается полнее других его солей. Следует отметить, что при тяжелых формах гепатита дефицит калия обычно сопровождается смещением кис-

лотно-основного состояния в сторону алкалоза (гипокалиемический алкалоз). Поэтому компенсация калия способствует и коррекции алкалоза.

Реополиглюкин. Показан при необходимости коррекции расстройств микроциркуляции. Инфузию реополиглюкина проводят из расчета 10 мг/кг массы тела со скоростью 15—20 мл/мин. Сравнительно небольшая продолжительность циркуляции реополиглюкина в крови определяет необходимость повторных введений. Мы широко практикуем сочетание реополиглюкина с полиионными растворами и глюкозой, в частности, может быть рекомендован официальный комбинированный раствор — реополиглюкин с глюкозой.

Реоглюман. Новый комбинированный препарат, в состав которого, наряду с реополиглюкином, входит 5% раствор маннита. Реоглюман — полифункциональный кровезаменитель. Кроме реологического эффекта, он оказывает выраженное осмодиуретическое действие. Назначают реоглюман, как и реополиглюкин, внутривенно капельно в пределах 10 мг/кг массы тела на введение.

Препараты плазмы. В инфузионной терапии тяжелых форм вирусных гепатитов, наряду с растворами синтетических коллоидов, широко используют плазму и ее дериваты. Официальные концентрированные растворы альбумина и протеина по своему гемодинамическому эффекту действия превосходят нативную плазму. Так, 100 мл 25% раствора альбумина эквивалентны 500 мл плазмы. Благодаря относительно большему повышению онкотического давления они полнее привлекают в сосудистое русло межклеточную жидкость (1 мл 25% раствора альбумина — около 20 мл внесосудистой жидкости), что делает их предпочтительными в целях детоксикации. При назначении препаратов плазмы важен контроль за уровнем белка в крови. Инфузия призвана обеспечить коррекцию дефицита плазменных белков, прежде всего гипоальбуминемии. Средствами парентерального питания цельная плазма и ее препараты не являются, поскольку белки плазмы имеют длительный период полураспада (20 дней и больше).

Глюкокортикостероиды. Клинический опыт применения глюкокортикостероидов при гепатитах насчитывает уже 3¹/₂ десятка лет. Первое сообщение Kats L., Ducci H. (1952) носило сенсационный характер. При внутривенном введении массивных доз кортизона (1000—

1500 мг) у 9 из 22 больных фульминантным вирусным гепатитом было достигнуто полное выздоровление. Еще лучшие результаты с выздоровлением 12 из 20 больных вскоре были получены в СССР в клинике А. Ф. Билибина. Однако в последующие годы сообщения об эффективности глюкокортикостероидов при гепатитах оказались весьма разноречивыми. Вслед за первыми успехами наступил период разочарований. Так, Е. М. Тареев, один из пионеров применения гормональной терапии в нашей стране, в своей монографии, изданной в 1970 г., констатировал, что глюкокортикостероиды «не стали поворотным пунктом в лечении острых гепатитов». Многие авторы отмечали, что при назначении глюкокортикостероидов у больных вирусными гепатитами улучшается самочувствие, уменьшается слабость, тошнота, появляется аппетит, снижается желтуха [Левина Л. Д., 1976; Угрюмов Б. Л. и др., 1980, и др.]. Этот феномен был положен в основу дифференциально-диагностического «преднизолон-теста» (см. гл. VIII). Вместе с тем в этих же работах показано, что длительность течения болезни при лечении гормонами остается неизменной. Даже общая продолжительность желтушного периода, несмотря на быстрое уменьшение интенсивности желтухи в первые дни лечения, существенно не меняется. Уменьшение желтухи было обозначено в зарубежной литературе как «косметический», «отбеливающий» эффект. Однако такая оценка не соответствует фактическим данным. Назначение глюкокортикостероидов обеспечивает снижение уровня не только гипербилирубинемии, но и гиперферментемии, в частности, закономерно уменьшается содержание АлАТ и АсАТ. Этот факт получил самое широкое подтверждение и свидетельствовал об уменьшении цитолиза гепатоцитов, наступающем в связи с мембраностабилизирующим эффектом действия гормональных препаратов.

Кардинальным вопросом, определяющим отношение к применению глюкокортикостероидов при вирусных гепатитах, является оценка их значения в предупреждении массивного некроза печени и печеночной комы, а при их развитии — оценка лечебного эффекта. Публикаций в этом отношении в отечественной и зарубежной литературе много. Однако они в значительной мере лишены убедительности, поскольку не содержат количественно достаточных и адекватных контрольных групп. Поэтому мы провели сводный статистический анализ

фактических материалов, опубликованных в литературе [Соринсон С. Н., Воронина Е. М., 1974]. Учитывались два показателя — частота выздоровления больных, находившихся в печеночной коме, и общая летальность. Обобщение количественно больших материалов показало, что при назначении гормонов летальность снизилась в 2 раза. Этому соответствовала и возросшая частота выздоровления в группе наиболее тяжелых больных. Различия оказались статистически достоверны ($p < 0,05$). При всех неизбежных недостатках сводного анализа полагаем, что его результаты заслуживают внимания. Косвенным подтверждением их достоверности является аналогичное снижение летальности от гепатита В, отмеченное в результате применения глюкокортикостероидов в наиболее крупных гепатологических центрах [Блюгер А. Ф., 1978].

Наряду с положительными результатами, появились данные о том, что применение глюкокортикостероидов при острых вирусных гепатитах способствует возникновению повторных обострений и рецидивов болезни, увеличивает угрозу хронизации процесса [Лучшев В. И., 1984, и др.]. Объяснение такой зависимости видят в наступающем под влиянием гормонов затягивании инфекционного процесса. Имеется много сообщений о том, что после острого гепатита В, леченного глюкокортикостероидами, чаще развивается персистирование HB_sAg . Это подтверждается также материалами наблюдений Горьковского гепатологического центра. Однако специально проведенный анализ убеждает в том, что обострения и рецидивы гепатита В в значительной мере зависят от допускаемых погрешностей в методике применения глюкокортикостероидов и их, по крайней мере частично, можно предупредить.

Другим аргументом против глюкокортикостероидной терапии при вирусных гепатитах является частое развитие побочного действия гормональных препаратов. Однако ни анализ литературных материалов, ни собственные наблюдения не свидетельствуют о преимущественной частоте развития побочных эффектов действия глюкокортикостероидов у больных гепатитами сравнительно с другими категориями больных. Следовательно, сам по себе факт возможности развития побочного действия глюкокортикостероидов не может служить достаточным основанием для отказа от их применения при гепатитах.

Многие зарубежные авторы, подчеркивая не столько положительное, сколько отрицательное действие глюкокортикостероидов при гепатитах, считают оптимальным «остаться при своих», т. е. воздержаться от их назначения [Алажилл Д., Одьевр М., 1982; и др.]. Тенденция к полному отказу от применения глюкокортикостероидов для лечения больных острыми вирусными гепатитами прослеживается и в отечественной литературе. В результате сложилась совершенно необычная ситуация: в клинической практике глюкокортикостероиды при гепатитах применяют практически повсеместно, а в литературе вот уже 15—20 лет продолжают обсуждать «быть или не быть».

Показания. Ни в какой мере не преуменьшая сложности проблемы, подчеркнем настоятельную потребность выработки однозначных рекомендаций, необходимых для практических врачей. На основании опыта работы Горьковского гепатологического центра, могут быть рекомендованы следующие строго ограниченные показания к применению глюкокортикостероидной терапии у больных вирусными гепатитами:

1. Любые проявления особотяжелой (фулминантной) формы острых гепатитов — предвестники комы, прекома, кома, признаки массивного некроза печени. У больных гепатитом В предпочтительно применение глюкокортикостероидов при HB_sAg -негативной коме, так как при HB_sAg -позитивной коме успех от применения гормональной терапии менее вероятен. Собственно противовоспалительное действие глюкокортикостероидов, как это уже давно установлено, максимально выражено именно при гиперергическом характере воспаления, характерном для HB_sAg -негативной комы. У больных циррозами печени с портокавальным генезом печеночной комы эффект от применения глюкокортикостероидов практически отсутствует. Положительные результаты гормональной терапии при печеночной коме находятся в прямой зависимости от сроков ее начала: чем раньше начато лечение, тем оно эффективнее. При назначении глюкокортикостероидов уже в фазу глубокой печеночной комы, обычно сочетающейся с выраженными проявлениями массивного некроза печени, эффект не был достигнут ни у одного из больных. Вместе с тем при начале лечения в фазу прекомы благоприятные результаты были отмечены у 24,3% больных. Эти материалы дополнительно подтверждают первостепен-

ное значение своевременного распознавания и прогнозирования угрозы развития массивного некроза печени и печеночной комы, представляющих возможность проведения превентивной терапии.

2. Установление при тяжелых формах гепатита признаков отека-набухания головного мозга (см. гл. VI), в значительной мере отягощающих прогноз с угрозой для жизни больного. Глюкокортикостероиды оказывают стабилизирующее влияние на капиллярную стенку, уплотняют ее, уменьшают проницаемость гематоэнцефалического барьера, нормализуют функцию клеточных мембран, что способствует уменьшению выхода экстравазатной жидкости и устранению отека мозга.

3. Тяжелые формы вирусных гепатитов без признаков печеночной прекомы — комы, но с выраженными проявлениями интоксикации и их прогрессированием, несмотря на проводимую активную инфузионную терапию.

При среднетяжелых формах болезни глюкокортикостероиды не показаны. Нельзя согласиться с предложением «лучше применять терапию кортикостероидами без полной уверенности в ее необходимости при самых начальных признаках неблагоприятного развития болезни, чем опоздать с их назначением» [Старосельский Д. В., 1976]. Возможно раннее начало лечения, конечно, всегда предпочтительно, но при непременном условии наличия показаний, иначе предлагаемая тактика будет соответствовать терапии *ex juvantibus*, что абсолютно не допустимо при лечении глюкокортикостероидами. Наш опыт заставляет придерживаться в отношении назначения глюкокортикостероидов при гепатитах противоположного правила: «Если возникает сомнение, лучше воздержись».

Иногда глюкокортикостероиды назначают больным вирусными гепатитами только на основании прогрессирующего нарастания гипербилирубинемии, достигающей высокого уровня. Ежедневное наблюдение за такими больными лишает врача необходимого терпения. С такой практикой нельзя согласиться. Интенсивность желтухи еще не свидетельствует о показаниях для применения глюкокортикостероидов. Уровень билирубина не может явиться критерием для их назначения. В частности, в согласии с другими авторами, мы могли убедиться в том, что при холестатической форме гепатита глюкокортикостероиды обеспечивают лишь транзи-

торное уменьшение желтухи, вновь нарастающей после отмены препарата.

Имеются указания о допустимости некоторой либерализации показаний к применению глюкокортикостероидов при развитии гепатита у детей 1-го года жизни [Нисевич Н. И., 1981; Siede W., 1979]. Эти рекомендации требуют дальнейшего изучения.

Показания к назначению глюкокортикостероидов при хронических формах гепатита В, как и при острых, строго ограничены. Они были уточнены на основании сводных проспективных и ретроспективных наблюдений за больными хроническим активным гепатитом, проводившихся большой группой авторов на протяжении 6—7 лет. Положительные результаты применения глюкокортикостероидов получены у больных хроническим активным гепатитом быстро прогрессирующего течения с несомненными признаками высокой активности процесса, преимущественно у женщин. Согласно этим данным, при отборе больных для лечения глюкокортикостероидами важное значение следует придавать началу заболевания с атаки гепатита, наличию системных внепеченочных поражений, высокой гипергаммаглобулинемии (в 1,5—2 раза выше нормы), значительной гипертрансаминаземии (в 5—6 раз и больше), устойчивой сенсибилизации Т-лимфоцитов к печеночному липопротеиду, положительному волчаночно-клеточному тесту, выраженным гистологическим изменениям в печени [Апросина З. Г., 1981]. Особенности иммунного ответа у этих больных весьма близки к характеристике гипериммунного варианта фулминантного гепатита. В частности, особой выраженности достигают аутоиммунные сдвиги. Важным критерием отбора больных считают отрицательные результаты индикации HB_sAg в крови, косвенно подтверждающие избыток антител, связывающих свободный антиген [Мансуров Х. Х. и др., 1981]. Благоприятные результаты глюкокортикостероидной терапии собственно и были в основном получены при HB_sAg-негативном хроническом активном гепатите. При хроническом гепатите с малой активностью процесса, медленным прогрессированием, длительными ремиссиями, при лобулярном гепатите и, тем более, персистирующем гепатите глюкокортикостероиды не показаны.

Глюкокортикостероиды считают показанными и при активном вирусном циррозе печени (хронический актив-

ный гепатит в фазу цирроза). Однако при развитии у больных портальной гипертензии, а также выраженной гипоальбуминемии, глюкокортикостероиды не только не полезны, но и вредны [Апросина З. Г., 1984].

Противопоказания те же, что и при лечении других заболеваний (первый триместр беременности, язвенная болезнь, тяжелые формы сахарного диабета и гипертонической болезни, септические процессы и др.). При одновременном развитии у больных гепатитами массивных желудочно-кишечных кровотечений от назначения глюкокортикостероидов также лучше воздержаться.

Препараты и дозы. В зависимости от продолжительности циркуляции в организме подразделяют стероиды быстрого, среднего и длительного действия. К первой группе отнесены природные глюкокортикостероиды — кортизон и гидрокортизон, ко второй — преднизолон и триамцинолон и к третьей — дексаметазон. Период полураспада дексаметазона в плазме крови составляет $3\frac{1}{2}$ ч, а активность в тканях сохраняется до 3 сут. Глюкокортикостероиды назначают в адекватных дозах с учетом сравнительной активности и продолжительности действия (табл. 28). Синтетические глюкокортикостероиды более активны, относительно реже вызывают побочное действие и поэтому предпочтительны. Триамцинолона ацетонид, в отличие от всех других препаратов, обладает избирательным противоаллергическим действием и поэтому назначается только при наличии соответствующих ограниченных показаний.

Таблица 28

Природные и синтетические глюкокортикостероиды

Препараты	Активность, сравнительно с кортизоном (относительные единицы)	Формы выпуска (мг)	
		Таблетки	Ампулы, флаконы
Кортизон (адрезон)	1	25—50	25
Гидрокортизон (кортизол)	1,25	—	25
Преднизон (дегидрокортизон)	3—5	5	—
Преднизолон	3—5	5	30
Метилпреднизолон (урбазон)	5—6	4	20—40
Триамцинолон (полькортолон)	6—8	4	—
Триамцинолона ацетонид (кеналог)	6—8	—	40
Дексаметазон (дексазон)	30—35	0,5	4

Схема применения глюкокортикостероидов, выбор препарата, способа введения, дозировки, длительности курса для разных категорий больных с острым и хроническим гепатитом, фулминантной и нефулминантной формой болезни разные. Соответствующие рекомендации рассмотрены дополнительно. Однако подчеркнем, что при всех формах гепатита, если установлены показания для глюкокортикостероидной терапии, дозировка должна быть экономной, но терапевтически достаточной. Встречающиеся в литературе указания о применении при острых гепатитах малых доз преднизолона (взрослым 20 мг в сутки) лишены оснований. В этом случае нередко в процессе лечения приходится увеличивать дозировку, что всегда крайне нежелательно. Согласно нашим наблюдениям, именно такая тактика чаще всего и способствует возникновению обострений и рецидивов.

В литературе последних лет подчеркивается преимущество коротких курсов глюкокортикостероидной терапии, в пределах одной недели. Как показали исследования, проведенные в клинике Н. И. Нисевич, именно этим периодом в основном ограничивается терапевтически полезный эффект глюкокортикостероидов.

С другой стороны, при коротких курсах лечения уменьшается опасность побочного действия препаратов, снижается возможность развития синдрома отмены, «стероидной зависимости» [Воробьева А. И., Милевская Ю. Л., 1979]. При коротких курсах допустимо более быстрое снижение дозировки преднизолона. При большой продолжительности курса, согласно указаниям МЗ СССР, дозировку сначала снижают ежедневно на 10 мг, затем на 5 мг каждые 1—3 дня. Нельзя не учитывать, что слишком стремительное уменьшение дозировки глюкокортикостероидов, особенно их ранняя отмена, могут способствовать развитию обострений и рецидивов гепатита. Пероральный способ назначения глюкокортикостероидов, сравнительно с другими, чаще сопровождается развитием побочного действия. Поэтому при лечении больных гепатитами его все чаще заменяют парентеральным введением препаратов.

Предупреждение побочного действия. Глюкокортикостероиды назначают внутрь после еды, непосредственно перед приемом рекомендуют альмагель (2—3 чайные ложки). В период глюкокортикостероидной терапии ограничивают употребление по-

варенной соли и, наоборот, обеспечивают некоторый избыток калия, применяют поливитаминные препараты, пантотеновую кислоту. От обязательного профилактического назначения антибиотиков в период лечения глюкокортикостероидами в современной клинической практике отказались. Вместе с тем соответствующий контроль за больными должен быть обеспечен. При выявлении признаков генерализованной инфекции (температурная реакция, нейтрофильный лейкоцитоз) и невозможности отмены глюкокортикостероидов лечение продолжают «под защитой» антибиотиков.

Иммунотерапевтические средства. При лечении больных вирусными гепатитами, наряду с глюкокортикостероидами, испытывались и другие препараты, обладающие иммунодепрессивным действием. В этих целях, в частности, был рекомендован противомаларийный препарат хингамин (син. далагил, резохин, хлорохин). Но эта рекомендация требует дальнейшей проверки.

За последний период внимание гепатологов привлекло обсуждение эффективности применения при гепатите В левамизола (син. декарис). Препарат был предложен в качестве универсального антигельминтика, но, как оказалось, он является также активным иммунотерапевтическим средством. Причем, в отличие от иммунодепрессантов, действие левамизола не столь однозначно. Левамизол называют иммуномодулятором, т. е. регулятором иммунного ответа. Он ослабляет гипериммунные и, наоборот, усиливает гипоиммунные реакции. Столь заманчивая характеристика иммунологического действия препарата позволяла рассчитывать на его надежный терапевтический эффект при соответствующих формах вирусных гепатитов, тем более, что он занял прочное место в терапии аутоиммунных заболеваний. Однако при гепатите В, как показали проверочные исследования, проведенные в Институте вирусологии АМН СССР, левамизол, а равно и другой иммуностимулятор — диуцифон, оказались неэффективными [Фарбер Н. А. и др., 1983]. В последние годы накапливается опыт применения при затяжных и хронических формах гепатита В биологических препаратов, полученных из вилочковой железы животных, в частности тималина [Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., 1981]. Однако проводившиеся в нашей клинике испытания (В. С. Шмелева) так же, как и наблюдения других авторов, пока не позволяют оценить их эффективность. Требуют дальней-

шего изучения и появившиеся указания о возможности коррекции иммунного ответа у больных вирусными гепатитами путем назначения натрия нуклеината и антилимфоцитарного иммуноглобулина [Архипов Г. С., 1985; Баликин В. Ф., 1985].

Стимуляторы неспецифической резистентности. Наряду с иммунотерапевтическими средствами, при лечении затяжных форм вирусных гепатитов испытывались стимуляторы неспецифической резистентности организма, в частности лизоцим и продигиозан. Лизоцим (син. мурамидаза) — фермент, содержащийся во всех тканях и жидкостях организма. Для лечебных целей его получают из белка куриных яиц. Назначается внутримышечно, ежедневно по 150 мг, в течение 2—3 нед. Продигиозан — липополисахаридный комплекс бактериального происхождения (получают из культуры чудесной палочки — *B. prodigiosum*). В лаборатории З. В. Ермольевой, в которой препарат был выделен впервые, установлено, что продигиозан усиливает сопротивляемость организма к инфекциям, стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов и регенераторные процессы, ускоряет рассасывание воспалительных очагов. Продигиозан также вводят внутримышечно, 1 раз в 3—4 дня, на протяжении 3—4 нед. Согласно материалам нашей клиники [Шмелева В. С. и др., 1982], применение лизоцима и продигиозана обеспечило предпочтительные результаты лечения при затяжном течении гепатита В. После курса инъекций лизоцима выздоровление наступило у 52,4 % больных, а в сравниваемой группе — только у 33,3 %. При лечении хронического активного гепатита испытывались и другие неспецифические стимуляторы организма, полученные из бактериальных клеток (БЦЖ и др.). Однако обоснованность и допустимость их применения дискуссионны.

Гепатопротекторы. Под таким условным наименованием объединяют лекарственные средства, которые, как предполагается, оказывают защитное (протекторное) действие на патологически измененную печень. Основные показания для их применения видят в хронических формах и затяжном течении острых вирусных гепатитов. Данную группу составляют препараты разного происхождения (животного, растительного, синтетические), с разным механизмом действия. В более ранний период широко применялись витогепат и сирепар — биологические препараты, представляющие собой экстракт или

гидролизат печени крупного рогатого скота. Они рассматривались как средства заместительной терапии. Допускали, что в этих препаратах содержится некий фактор, стимулирующий регенераторные процессы в печени. Однако идентифицировать его не удалось. По-видимому, основным действующим началом витогепата и сирепара является содержащийся в экстрактах и гидролизатах печени комплекс витаминов, прежде всего В₁₂ и В₆, которые могут быть назначены больным и в чистом виде. Согласно опыту нашей клиники, при затяжных и хронических формах гепатита В применение сирепара и витогепата не дает терапевтических результатов. К такому же отрицательному выводу мы пришли и при испытании вигератина — лиофилизированного экстракта печени и поджелудочной железы животных, который, в отличие от сирепара и витогепата, предназначен для приема внутрь.

Дискутабельна эффективность предложенных в более поздний период эссенциале, лив 52, флавоноидов катергена. Основным действующим началом эссенциале являются эссенциальные, т. е. жизненно важные, фосфолипиды в сочетании с ненасыщенными жирными кислотами (линолевая, линоленовая, олеиновая) и витаминами. Действие направлено на нормализацию мембран, что, в свою очередь, призвано способствовать коррекции нарушенных обменных процессов. Препарат выпускают в капсулах (эссенциале форте) и ампулах для внутривенных капельных инфузий. Лив 52 — таблетированное комплексное средство, составленное из сухих соков и отваров тысячелистника, цикория, сенны, черного паслена и других лекарственных растений. Согласно проспекту, составленному фирмой-изготовителем (Индия), усиливает внутриклеточный обмен веществ, оказывает липотропный эффект и стимулирует репаративные процессы в печени. Флавоноиды получают из плодов *Silybium marianum* и выпускают в виде драже и таблеток под разными фирменными названиями — силибинин, силимарин, силибор, легалон, карсил. Механизм их действия на патологически измененную печень не установлен. Катерген относится к антиоксидантам. Несмотря на уже длительный опыт применения, гепатопротекторный эффект эссенциале, лив 52, флавоноидов, катергена убедительных доказательств пока не имеет. А. Ф. Блюгер и И. Н. Новицкий (1984), с нашей точки зрения, справедливо считают, что их положитель-

ная оценка в значительной мере зависит от чисто психологического эффекта приема дефицитных препаратов. Нельзя не учитывать также, что длительное применение эссенциале и лив 52 может вызывать неблагоприятное побочное действие [Апросина З. Г., 1984].

Из других лекарственных препаратов, потенциально обладающих гепатопротекторным действием, могут быть названы калия оротат, рибоксин и цитохром С. Они обладают способностью стимулировать разные звенья обменных процессов и, как и витаминные препараты, являются средствами метаболической терапии. При вирусных гепатитах калия оротат, рибоксин, цитохром С рекомендуют при тяжелых и среднетяжелых формах болезни, правда без оценки их эффективности в условиях рандомизированного контроля. Больше оснований, полагаем, их применять ограниченно, только при выявлении устойчивых метаболических расстройств. Показания, в частности, нередко возникают при затяжном течении болезни. Приведем основные данные, характеризующие механизм терапевтического действия этих препаратов при гепатитах и методику их применения.

Действующим началом калия оротата является оротовая кислота, активно участвующая в биосинтезе нуклеиновых кислот. Благодаря анаболическому действию она стимулирует многие метаболические процессы. Применение препарата при гепатитах может способствовать коррекции нарушений белкового обмена, в частности восстановлению белково-синтетической функции печени. Соответственно калия оротат преимущественно показан при лечении больных, у которых выявляется тенденция к гипопроотеинемии (гипоальбуминемии). Назначают его внутрь по 0,25—0,5 г (за 1 ч до еды) 2—3 раза в день. Курс лечения продолжают 2—4 нед.

Рибоксин (син. инозин), как и калия оротат, относится к анаболическим веществам нестероидной природы, рассматривается как предшественник АТФ. По своей химической структуре представляет нуклеозид пурина, легко проникает в клетки, в частности в гепатоциты, повышая их энергетический потенциал. Рибоксин активно участвует в биосинтезе нуклеотидов, обладает также свойствами антигипоксантов, назначают препарат внутрь по 2—3 табл. (0,4—0,6 г) 3 раза в день.

Цитохром С — тканевый дыхательный фермент, в простетическую группу которого входит железо, спо-

собное обратимо переходить из окисленной в восстановительную форму. Это и определяет его антигипоксанта́ные свойства. Получают цитохром С из экстракта ткани сердечной мышцы крупного рогатого скота. Механизм его терапевтического действия при вирусных гепатитах объясняют стимуляцией окислительно-восстановительных процессов, что способствует купированию метаболических расстройств [Мусабаев Э. И., 1983; Ильинский Ю. А. и др., 1984]. Цитохром С назначают преимущественно внутрь по 2 табл. на прием (20 мг) 3—4 раза в день. Для парентерального введения (внутримышечно, внутривенно капельно) предназначен 0,25% раствор (4—8 мл).

При тяжелых и fulминантной формах вирусных гепатитов, особенно при выявлении признаков начинающегося массивного некроза печени, показаны ингибиторы протеолитических ферментов — трасилол и его аналоги (тзало́л, контрикал). Механизм их защитного действия связан с блокадой ферментного катализа аутопротеолитических процессов. Ингибиторы протеолитических ферментов широко используют в терапии острого панкреонекроза. Можно предположить их аналогичное влияние на тканевый протеолиз при гепатонекрозе. Кроме того, трасилол и его аналоги терапевтически полезны при особо тяжелых формах гепатита в целях уменьшения фибринолиза при развитии ДВС-синдрома. Препараты этой группы применяют в виде капельных внутривенных инфузий на изотонических кристаллоидных растворах (полиионные, 5 % раствор глюкозы). Трасилол (контрикал, тзало́л) назначают в дозе 120 000 ЕД, при fulминантном гепатите — до 250 000 ЕД. Суточную дозу разделяют на 3—4 введения. Может быть использован и другой ингибитор протеолитических ферментов — гордокс, преимущественно блокирующий активность калликреина. Назначается в начальной дозе 500 000 ЕД с последующим добавлением к инфузионному раствору по 50 000 ЕД в час.

В литературе последних лет появились указания о возможности направленной стимуляции регенераторных процессов в патологически измененной печени. Такой эффект описан при сочетанном внутривенном введении инсулина (10 ЕД) и другого гормона поджелудочной железы — глюкагона (1 мг) в 5 % растворе глюкозы, назначении солкосерила (безбелковый экстракт крови крупного рогатого скота, 2 мл в виде капельной

инфузии в растворе глюкозы), хориогонина (гонадотропный гормон передней доли гипофиза, внутримышечно в дозе от 500 до 2 000 ЕД). Эти рекомендации весьма перспективны, однако, конечно, требуют дополнительных подтверждений.

Желчегонные средства. При вирусных гепатитах применяют только по окончании фазы ахолии. В более ранний период болезни, до наступления кризиса, стимуляция секреции желчи может вызвать желчную гипертензию и способствовать прогрессированию холестаза. В нашей практике желчегонные средства преимущественно назначают при затяжных формах болезни с длительной фазой кризиса. Применяют при вирусных гепатитах желчсодержащие и растительные препараты — аллохол, лиобил, холензим, цветки бессмертника, кукурузные рыльца, холосас. Желчсодержащие препараты рекомендуют принимать в конце или сразу после приема пищи, растительные — до еды. Назначают желчегонные средства обычно 3—4 раза в день.

В целях стимуляции желчеотделения могут быть назначены повторные тюбажи по Г. С. Демьянову с применением в качестве раздражителей карловарской соли, других минеральных вод, а также многоатомных спиртов (сорбит, ксилит). Можно их чередовать с повторным дуоденальным зондированием и промыванием двенадцатиперстной кишки 5—10 % раствором магния сульфата. При наличии у больных признаков дискинезии желчных путей, болевого синдрома желчегонные средства назначают в сочетании со спазмолитиками (но-шпа, папаверин и др.).

Абсорбенты желчных кислот. Имеют важное самостоятельное значение в терапии холестатической формы гепатитов. При синдроме холестаза стабильно повышается уровень желчных кислот в крови, с чем связаны существенные нарушения в организме больного (см. гл. III). Поэтому снижение гиперхолацидемии с помощью абсорбентов — одна из важных задач лечения данной группы больных.

Назначение абсорбентов обеспечивает активное поглощение в кишечнике компонентов желчи, главным образом желчных кислот. Они превращаются в невсасываемые комплексы, которые в повышенных количествах выводятся с фекалиями. Выделение желчных кислот, сравнительно с исходным, возрастает в 3—7 раз. В результате прерывается складывающаяся при дли-

тельном холестазае постоянная кишечно-печеночная циркуляция желчных кислот, что и обеспечивает существенное снижение их содержания в крови. Закономерно уменьшается желтуха, облегчается субъективное состояние больных, испытывающих мучительный, ничем другим не снимаемый зуд кожи. После назначения абсорбентов больные, страдавшие в течение длительного времени от бессонницы, вновь обретают сон.

В качестве абсорбентов при холестатической форме гепатита применяют два препарата — давно известный холестирамин и сравнительно недавно полученный в Риге билигнин. Холестирамин представляет собой ионитполистереновую анионообменную смолу. Билигнин получают из лигнина путем включения в него активных групп, также обеспечивающих высокие ионообменные свойства. Оба препарата имеют высокую молекулярную массу, не растворимы в воде, устойчивы к пищеварительным ферментам, не всасываются и, следовательно, действуют только в просвете кишечника. Благодаря ионообменным свойствам, абсорбенты, в отличие от адсорбентов (например, активированного угля), обеспечивают поглощение желчных кислот не только на поверхности, но и во всем объеме вещества. Это существенно повышает их терапевтический эффект.

Холестирамин и билигнин выпускают в порошке, назначают в виде суспензии, холестирамин по 4 г, билигнин — по 5—10 г 3 раза в день за 30—40 мин до еды. Лечение продолжают до появления признаков наступившего кризиса, т. е. на всем протяжении выраженного холестатического синдрома. Другие препараты, назначаемые внутрь, следует принимать за 30—60 мин до приема абсорбента, поскольку они могут осесть на его поверхности. Переносятся холестирамин и билигнин в основном хорошо, однако иногда вызывают запоры, особенно у пожилых людей. При длительном применении могут развиваться гиповитаминозы, обусловленные нарушением всасывания жирорастворимых витаминов, и стеаторея. Поэтому при применении абсорбентов одновременно профилактически назначают витамины А и Е. Следует заметить, что холестирамин и билигнин неэффективны у многих больных с обтурационной желтухой.

Активированный уголь (карболен), как уже отмечалось, в меньшей степени, сравнительно с абсорбентами, снижает гиперхолацидемию. Однако при их отсутствии

может быть назначен, предпочтительно в виде суспензии, по 10 г в сутки.

Панкреатические ферментные препараты. Официальные лекарственные средства, содержащие комплекс панкреатических, протеолитических и амилалитических ферментов,— панзинорм-форте, фестал, котазим-форте, дигестал, ораза, панкурмен, мезим-форте, трифермент. Большую часть из них получают из поджелудочной железы убойного скота. Содержат трипсин, амилазу, липазу, протеазы, а некоторые (панзинорм форте, фестал, котазим-форте, дигестал) также компоненты желчи. Панкреатические ферментные препараты в основном взаимозаменяемы и имеют одинаковые показания. При вирусных гепатитах панкреатические ферментные препараты применяют при затяжных вариантах болезни, протекающих с признаками диспанкреатизма (низкая толерантность к расширению пищевого режима, повторяющиеся диспепсические расстройства). Наиболее популярен в клинической практике панзинорм форте. По панкреатической активности он в 6 раз превышает стандартизованный панкреатин. Кроме заместительного панкреатического действия, панзинорм форте стимулирует выделение желудочного сока, а также усиливает желчеотделение. Препарат назначают по 1 драже, 3 приема в день во время или сразу после еды. В близкой дозировке (по 1—2 таблетки или драже) применяют и другие панкреатические ферментные препараты (панкурмен, мезим форте и трифермент принимают перед едой).

Стимуляция печеночных глюкуронилтрансфераз. Микросомальные ферменты гепатоцитов глюкуронилтрансферазы катализируют реакцию связывания различных потенциально токсических веществ с глюкуроновой кислотой с образованием парных соединений — глюкуронидов. Это — один из важнейших механизмов нейтрализующей функции печени. Именно этот процесс лежит в основе происходящей в печеночных клетках трансформации свободного билирубина в билирубин-глюкурониды. При вирусных гепатитах необходимость в стимуляции системы глюкуронилтрансфераз печеночных клеток возникает при развитии остаточной гипербилирубинемии (см. гл. IV). Таким стимулятором неожиданно оказался широко известный в клинической практике препарат снотворного действия — фенobarбитал. Однако его выраженное влияние на центральную нер-

вную систему существенно ограничивает возможность применения фенобарбитала в целях стимуляции процесса глюкуронизации. Несомненные преимущества в этом отношении имеет новый лекарственный препарат зиксорин (син. флумецинол). По механизму действия он как раз является направленным индуктором печеночных глюкуронилтрансфераз. Зиксорин показан при остаточной, а равно и первичной гипербилирубинемии, характеризующейся накоплением свободного билирубина. Выпускают его в капсулах по 100 мг. Назначают по 1 капсуле 3 раза в день или по 4—6 капсул на прием 1—2 раза в неделю во время или после еды.

Временное замещение печеночной недостаточности.

Малые успехи традиционных методов лечения тяжелых, особенно фульминантных, форм гепатита, определяют активный поиск иных, более радикальных подходов к решению проблемы на основе временного замещения печеночной недостаточности. Задачу лечения видят во временной компенсации неработающей печени в течение критического периода с тем, чтобы ее регенерация достигла того минимального объема, который необходим для поддержания жизненно важных процессов.

Предложенные методы временного замещения печеночной недостаточности носят поисковый характер, к сожалению, пока еще не могут быть рекомендованы для широкой клинической практики. Они упомянуты в книге в целях ознакомления практических врачей с дальнейшими перспективами разработки проблемы лечения тяжелых форм вирусных гепатитов.

В качестве методов временной компенсации печеночной недостаточности испытывались заменные переливания крови, замена только плазмы с обратной инфузией эритроцитов больного (метод плазмафереза), полное вымывание циркулирующей крови в условиях гипотермии, перекрестное кровообращение с подключением в качестве донора человека или приматов (с предварительным отмыванием их крови), экстракорпоральную перфузию крови через печень животных, цельную или ее пласты (метод «ассистирующей печени») и др. Все эти методы технически сложны, в своем большинстве доступны только наиболее крупным гепатологическим центрам, располагающим специализированной хирургической службой. Соответственно, их и обозначают как хирургические методы лечения тяжелых поражений печени. Оценка результатов применения хи-

рургических методов лечения печеночной недостаточности противоречива, причем дело не только в их технической сложности. Гораздо важнее отметить, что результаты хирургических методов лечения, поначалу казавшиеся обнадеживающими, в дальнейшем, по мере накопления материалов, по существу, уже мало отличались от итогов консервативной терапии. Данные методы лечения стали называть не столько «героическими», сколько «драматическими», подчеркивая тем самым, что, наряду с терапевтическим эффектом, они с не меньшей частотой могут привести и к тяжелейшим осложнениям.

Наиболее перспективным путем терапии особотяжелых форм вирусных гепатитов явилось создание экстракорпоральных искусственных систем компенсации печеночной недостаточности. В СССР в клиниках Ю. М. Лопухина, Н. И. Нисевич, В. И. Покровского благоприятные результаты получены при замещении функции печени методом гемосорбции. Применение гемосорбции позволило в 3 раза снизить послеоперационную летальность у больных, оперированных по поводу механической желтухи. Менее определенные результаты получены при лечении больных гепатитами. Это относится и к нашим наблюдениям, соответствующие примеры были приведены на рис. 11 и 12 (гл. VI). В последние годы накапливается опыт использования метода гемосорбции при холестатическом гепатите в целях коррекции иммунокомплексного синдрома [Агноков Х. Б. и др., 1980]. Получен благоприятный эффект при мучительном зуде кожи, который до этого ничем не снимался [Змызова А. В., 1984].

Для успешной гемосорбции имеют очень большое значение правильный выбор сорбентов, учет их биологической совместимости. Так, на сорбентах, представляющих гранулы высокоочищенного активированного угля, могут оседать не только токсичные вещества (свободные фенолы, жирные кислоты, меркаптаны, аммиак и др.), но и биологически активные, жизненно важные субстанции, такие как адреналин, норадреналин, альдостерон, инсулин и др. Некоторые сорбенты вызывают повреждение форменных элементов крови, прежде всего тромбоцитов. Преимущественной биосовместимостью обладают специально приготовленные сорбенты, гранулы которых покрыты альбумином и нитратом целлюлозы, полиакрилонитриловые мембраны и

др. [Девис М., Вильямс Р., 1984]. Однако в любом случае речь идет не об аппарате «искусственная печень», а лишь о системах, поддерживающих печень.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПРОГРАММЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Присущие вирусным гепатитам клинический полиморфизм и широкий диапазон разных вариантов течения исключают возможность стандартизации терапевтических рекомендаций. Поэтому выбор и обоснование конкретного плана лечения каждого больного всегда требуют от врача строго дифференцированного подхода с учетом всей совокупности имеющейся информации. Приведенные в настоящем разделе рекомендации по лечению разных категорий больных вирусными гепатитами следует рассматривать только как отправные при выработке индивидуального плана лечения.

Острые гепатиты А, В, и А, и В. Лечение проводят в гепатитных отделениях инфекционных больниц. План лечения устанавливается в соответствии с результатами первичного обследования больного, причем определяющее значение имеют учет этиологии гепатита и оценка тяжести болезни.

Легкие и среднетяжелые формы. Основу лечения составляют методы базисной терапии. Режим постельный с разрешением пользоваться туалетом и ванной. После появления признаков начинающегося кризиса режим расширяют до общепольничного. Лечебный стол при легких формах — № 5, при среднетяжелых сначала № 5а с переходом на диету № 5 после кризиса. У части больных со среднетяжелым гепатитом в связи с отсутствием аппетита, поташиванием в первые 1—2 дня госпитализации питание ограничивают жидкой и полужидкой пищей. Лекарственные назначения строго по показаниям. При отсутствии ежедневного стула, наряду с очистительными клизмами, показаны малоконцентрированные солевые слабительные, при недостатке свежих овощей и фруктов в зимние и весенние месяцы — поливитаминные препараты. Данная программа распространяется на желтушные и безжелтушные формы гепатита. При среднетяжелых формах болезни в первые дни госпитализации при выраженных проявлениях интоксикации полезны ежедневные внутривенные капельные инфузии гемодеза (200—300 мл) или 5 %

раствора глюкозы (400—500 мл). Обычно достаточно 4—5 инфузий.

Тяжелые и фулминантные формы. Реальная угроза летальных исходов определяет особую ответственность лечения данных больных. Объем помощи при тяжелых и особотяжелых (фулминантных) формах гепатита не одинаков. Однако, поскольку тяжелые некомагенные формы легко переходят в комагенные, обе группы больных помещают в отделение (палату) интенсивной терапии в целях обеспечения постоянного наблюдения. Для выбора плана лечения важное значение приобретает учет критериев прогнозирования угрозы развития массивного некроза печени и печеночной комы (см. гл. VI). Программа терапии фулминантной и тяжелой форм гепатита реализуется поэтапно. Задачами первого этапа являются первичная оценка состояния больного, установление объема необходимой помощи, организация рационального питания и мероприятий по предупреждению кишечной аутоинтоксикации, проведение подготовительных мероприятий — катетеризация подключичной вены и мочевого пузыря, введение постоянного назогастрального или дуоденального зонда. Постоянный дуоденальный зонд используют в целях повторного (несколько раз в день) отсасывания желчи, способствующего дезинтоксикации. При фулминантной форме в фазу прекомы к мероприятиям первого этапа относится также купирование психомоторного возбуждения, существенно затрудняющего реализацию инфузионной терапии и других терапевтических мероприятий. Второй этап включает проведение комплекса инфузионной терапии, направленной на дезинтоксикацию, восстановление гомеостатической функции внутренней среды организма, коррекцию гипоксии, гипогликемии, назначение глюкокортикостероидов, лечение осложнений.

Купирование психомоторного возбуждения. В условиях тяжелой печеночной недостаточности представляет большие трудности. Приходится учитывать, что морфины, барбитураты, аминазин, даже в минимальных дозах, категорически противопоказаны. Согласно опыту нашей клиники, может быть рекомендовано сочетанное применение оксибутирата натрия (гаммаоксимасляная кислота) и диазепама (седуксена), оказывающих взаимопотенцирующее действие [Михайленко А. А. и др., 1976]. Оба препарата назначают внутривенно, сначала диазепам (при необходимости его

можно вводить внутримышечно), а затем оксibuтират натрия. Доза диазепамa составляет 15—20 мг (0,5% раствор, 3—4 мл), оксibuтирата натрия — 50—120 мг/кг массы тела капельно в 5 % растворе глюкозы. При повторных введениях дозу натрия оксibuтирата уменьшают в 2 раза.

Рациональное питание. При некомагенных формах, пока сохраняется возможность естественного энтерального питания, следует придерживаться стола № 5а. При этом обязателен постоянный контроль персонала. Тяжелые больные съедают мало, к некоторым блюдам вообще не притрагиваются. Поэтому важен учет фактически потребляемого рациона с расчетом истинной энергетической ценности. При необходимости его дополняют до 2500—2700 ккал (10460—11300 кДж) соответствующим объемом внутривенной капельной инфузии энергетических (10—20 %) растворов глюкозы. При дальнейшем ухудшении состояния больного, нарастании проявлений интоксикации пищевые белки ограничивают примерно в 2 раза, в первую очередь сокращая белки животного происхождения, но сохраняя молочные и растительные продукты, содержащие белки. Одновременно уменьшают количество жиров. В диете преимущественно остаются легко усвояемые углеводы. Появление признаков массивного некроза печени и(или) печеночной прекомы служит основанием для полного исключения белков. Больным фулминантным гепатитом доступны только фруктовые и ягодные соки, настои, кисели, компоты, чай с медом, вареньем, жидкая манная каша, картофельное пюре, желе. При прогрессирующих расстройствах сознания естественное питание становится невозможным, переходят на кормление питательными смесями через назогастральный зонд в сочетании с парентеральным введением энергетических растворов глюкозы. Примерный расчет обеспечения комбинированного питания больных фулминантным гепатитом В приведен в табл. 29. Общая энергетическая ценность составляет, примерно, 10500 кДж (2 500 ккал).

Кормление через назогастральный или дуоденальный зонд после предварительного промывания желудка осуществляют дробно, небольшими объемами — в пределах 150—200 мл. Разведенные водой питательные смеси (с добавлением сахара при необходимости увеличения энергетической ценности) подогревают до 40 °С. Периодически контролируют всасывание питательной

Т а б л и ц а 29

**Примерное обеспечение питания больных фулминантным
гепатитом (через зонд и парентерально)**

Продукты (препараты)	Объем (мл)	Энергетическая ценность (кДж)
Через зонд		
Завтрак:		
манная каша, 10%	150	115 (483)
сок фруктовый	150	180 (756)
Обед:		
картофельное пюре	200	130 (546)
компот с сахаром	200	180 (456)
Ужин:		
манная каша, 10%	150	115 (483)
сок фруктовый	150	180 (756)
Парентерально		
Раствор глюкозы, 20%, капельная инфузия	200	1600 (6720)
Всего		2500 (10500)

смеси путем пробного отсасывания содержимого желудка через 1 ч после кормления. Для кормления через зонд, наряду с естественными продуктами, могут быть использованы и так называемые энпиты — пищевые препараты, специально разработанные в Институте питания АМН СССР. В частности, для кормления больных фулминантным гепатитом подходит обезжиренный безбелковый энпит с удвоенным содержанием углеводов (25 г такого энпита дают около 90 калорий). Подобная система искусственного, энтерального и парентерального питания, конечно, неполноценна, и при улучшении состояния больного ее расширяют, соблюдая при этом известную постепенность.

Предупреждение кишечной аутоинтоксикации. Наряду с исключением белков из пищи, систематически промывают желудок. Это особенно важно у больных фулминантным гепатитом, при желудочных кровотечениях. Таким путем удастся предупредить всасывание белков распадающейся крови. Приходится учитывать, что при разрушении, например, 500 мл крови освобождается до 120 г белка, т. е. даже несколько больше, чем содержится в суточном пищевом рационе. Очистительные клизмы назначают высокие, по типу сифонных. Через желудочный зонд больным вводят плохо всасывающиеся антибиотики широкого спектра

действия, например неомицина сульфат или канамицина моносульфат (по 1 г через 6 ч). Они подавляют кишечную микрофлору и, тем самым, прекращают бактериальный катализ процессов синтеза аммиака, фенолов и других токсичных веществ. Парентеральное введение антибиотиков стерилизацию кишечника не обеспечивает. В целях предупреждения кишечной аутоинтоксикации рекомендуют также вводить через зонд синтетический дисахарид лактулозу (60—160 г/сут). В тонкой кишке она практически не всасывается, а, поступая в толстую кишку, под влиянием лактобактерий гидролизуетсся с образованием молочной и уксусной кислот. Изменение рН в кислую сторону уменьшает образование и всасывание аммиака и других кишечных токсинов [Krugman S., Goske D. J., 1978; Конн Г., Либертал М., 1983].

И н ф у з и о н н а я т е р а п и я. Тяжелым больным инфузионные растворы, коллоидные (гемодез, реополиглюкин, альбумин и другие препараты плазмы) и кристаллоидные (полиионные, глюкоза), назначают в больших объемах — до 1500—2000 мл в сутки. Выбор растворов, их сочетания, объем инфузии, введение в систему дополнительных лекарственных средств определяются состоянием больного и возникающими задачами лечения. Так, при выявлении признаков начинающегося массивного (субмассивного) некроза печени показана капельная инфузия трасилола или других ингибиторов протеолитических ферментов. Выраженная гипогликемия чаще наблюдается при тяжелом течении гепатита. В у детей раннего и дошкольного возраста, что определяет преимущественное значение ее компенсации растворами глюкозы в педиатрической практике. В гепатологических центрах, располагающих хирургической службой, инфузионная терапия может проводиться не только внутривенно, но и трансумбиликально путем реканализации пупочной вены. По данным Ю. А. Ильинского и соавт. (1981), при оказании помощи больным фульминантным гепатитом этот способ имеет существенные преимущества.

К о р р е к ц и я г и п о к с и и. Наиболее полно обеспечивается путем повторных сеансов гипербарической оксигенации [Никифоров В. Н. и др., 1982; Ляшенко Ю. И. и др., 1985]. При отсутствии такой возможности могут быть рекомендованы ингаляции кислорода под давлением с помощью полиэтиленового мешка-колпака с приводящей и отводящими трубками. Мешок надева-

ют на голову больного и фиксируют на шее несколькими турами поролоновой ленты, кислород подают под давлением, а в целях создания сопротивления на выдохе отводящую трубку пропускают через банку Боброва со столбом воды высотой 10—15 см. Поток поступающего кислорода (кислородно-воздушной смеси) должен в несколько раз превышать минутный объем дыхания больного, но при этом нужно учитывать степень герметичности фиксации мешка на шее. Ингаляции кислорода должны быть продолжительными, многочасовыми с повторными короткими перерывами, целесообразно применять их с применением антигипоксантов (в нашей практике с успехом применяется оксибутират натрия в сочетании с диазепамом).

Г л ю к о к о р т и к о с т е р о и д ы. При тяжелых некомагенных формах в основном назначается преднизолон внутрь в биологических дозах (40—60 мг в сутки за 4—6 приемов, детям — из расчета 1 мг/кг массы тела в сутки). При наличии у больных рвоты глюкокортикостероиды вводят парентерально, увеличивая дозу в 3—4 раза, особенно при внутривенной инфузии. Лечение проводится в соответствии с общими правилами глюкокортикостероидной терапии. Если через 5 дней после начала лечения отчетливого улучшения состояния больного не наступает, дальнейшее его продолжение нецелесообразно.

При fulminantном гепатите глюкокортикостероиды назначаются в высоких фармакологических дозах: преднизолон — 300—450 мг, гидрокортизон — 1500—2000 мг, дексаметазон — 40—60 мг в сутки. Способ введения — внутривенный или комбинированный. Начинают лечение с внутривенной капельной инфузии с введением примерно $\frac{1}{3}$ суточной дозы. Оставшиеся $\frac{2}{3}$ делят на 3 равные части и вводят внутримышечно с интервалами в 6—8 ч. При этом можно использовать один и тот же препарат или их комбинацию в соответствующих дозах. Например, гидрокортизон — внутривенно и преднизолон — внутримышечно. Для внутривенного введения специально предназначен гидрокортизона гемисукцинат, выпускаемый в лиофилизированной форме. Непосредственно перед инфузией содержимое ампулы (25—100 мл) растворяют в воде для инъекций, подогретой до 37 °С. Аналогичные зарубежные препараты гидрокортизон-руссель и солукортеф. Эти препараты лишены минералокортикоидной активности и практически не

приводят к задержке воды и солей. В клинической практике их нередко заменяют гидрокортизона ацетатом. Для аналогичного «ударного» курса может быть использован и дексаметазон, также сначала внутривенно, а затем внутримышечно. Подобный курс повторяют через 2—3 дня. Если при этом состояние больного не улучшается, рассчитывать на успех от продолжения глюкокортикостероидной терапии не приходится.

П р а в и л а у х о д а. К совершенно обязательным «фоновым» мероприятиям относятся регулярное переворачивание больных в постели, обтирание кожи для предупреждения пролежней, туалет полости рта, контроль за катетерами в подключичной вене и мочевом пузыре, желудочным (дуоденальным) зондом. Любая катетеризация открывает дополнительные ворота для инфекции. Поэтому важны соответствующие профилактические мероприятия, в частности повторные промывания катетеров дезинфицирующими растворами. Как только прямая необходимость в катетеризации мочевого пузыря отпадает, от нее следует сразу же отказаться.

Лечение осложнений. План лечения устанавливают в соответствии с характером развившегося осложнения. При этом руководствуются общими правилами оказания помощи при отеке-набухании головного мозга, желудочно-кишечных кровотечениях, почечной недостаточности, вторичной генерализованной инфекции. Соответствующие рекомендации приведены в руководствах по неотложной терапии, в частности в книге «Неотложная терапия при инфекционных болезнях» [Бунин К. В., Соринсон С. Н., 1983]. Приходится, конечно, учитывать, что развитие подобных осложнений на фоне тяжелой печеночной недостаточности существенно затрудняет их коррекцию.

Отек-набухание мозга. Показаны глюкокортикостероиды (предпочтительно дексаметазон), вливания концентрированных растворов глюкозы (для коррекции гипогликемии и дегидратации). Допустимы только осмодиуретики (маннитол), поскольку салуретики (лазикс, урегит) стимулируют калийурез и гипокалиемический алкалоз, что может способствовать углублению комы. Этим определяются ограниченные возможности использования метода форсированного диуреза. Существенным направлением терапии является борьба с церебральной гипоксией. В частности, весьма важно обеспечить охлаждение головного мозга (пузыри со

льдом на голову и магистральные сосуды, обдувание с помощью вентилятора, инфузия охлажденных растворов, антипиретики) в сочетании с антигипоксантами. Показана управляемая краниocereбральная гипотермия.

М а с с и в н ы е ж е л у д о ч н о - к и ш е ч н ы е
к р о в о т е ч е н и я. Выбор терапевтических средств (антиагреганты, антикоагулянты, антифибринолитики, гемостатики), применение переливаний крови, свежезамороженной плазмы, гемоконцентратов определяются природой кровотечения (гипокоагуляция, ДВС), фазой процесса (гипер-, гипокоагуляция). Принципиально важно сделать все возможное для предупреждения кровотечения. В частности, защите и уплотнению слизистой оболочки желудка и кишечника способствуют повторные отсасывания излившейся крови, холод на живот, введение через желудочный зонд ледяных растворов (+4 °С), прием внутрь (сосание) замороженного раствора ε-аминокапроновой кислоты, назначение гемостатиков (желатин, дицинон). Важное профилактическое значение может иметь циметидин, противогистаминный препарат, избирательно блокирующий H₂-рецепторы. Назначают внутрь 1 г в сутки (3 приема по 0,2 и 0,4 г перед сном) обычно в сочетании с антацидами. Показаны также повторные приемы альмагеля.

О с т р а я п о ч е ч н а я н е д о с т а т о ч н о с т ь. Для стимуляции диуреза показаны маннит, реоглюман. Важное значение имеет допамин, обеспечивающий вазодилатацию почечных сосудов (внутривенно капельно при 150—200 мкг/мин, что соответствует скорости 18 кап/мин). При отсутствии терапевтического эффекта необходимо подключение экстракорпорального гемодиализа или проведение перитонеального диализа.

В т о р и ч н а я и н ф е к ц и я. Выбор антибактериальных средств должен, с одной стороны, соответствовать предполагаемому возбудителю с учетом спектра действия разных антибиотиков [Навашин С. М., Фомина И. П., 1982], с другой — учитывать их потенциальную гепатотоксичность. В качестве антибиотика 1-й очереди следует отдать предпочтение полусинтетическим пенициллинам широкого спектра действия — ампициллину, ампиоксу, а также гентамицину, конечно при отсутствии указаний в анамнезе на их непереносимость. От назначения тетрациклинов, эритромицина, олеандомицина, особенно в больших дозах, обладающих по-

тенциальной гепатотоксичностью, следует воздержаться.

Затяжное течение. В острую фазу болезни терапевтическая программа принципиально та же, что и при циклическом течении гепатита. Показана более продолжительная инфузионная терапия, проводимая до стабильного улучшения. При сохранении метаболических расстройств (гипопротеинемия и др.) применяют витаминные препараты (В₅, В₁₅, С), калия оротат, рибоксин, цитохром С. При развитии затяжного персистирующего гепатита могут быть рекомендованы стимуляторы неспецифической резистентности организма — лизоцим, продигиозан. После прекращения стабильной ахолии в целях ускорения кризиса применяют желчегонные средства — аллохол, лиобил, холензим, цветки бессмертника, кукурузные рыльца, а также повторные тюбажи по Г. С. Демьянову в чередовании с дуоденальными промываниями 5—10 % раствором магния сульфата. По показаниям назначают панкреатические ферментные препараты (панзинорм форте, фестал и др.), при развитии остаточной гипербилирубинемии — зоксирон.

Холестатическая форма гепатитов. Лечение проводится принципиально так же, как и при типичной цитолитической форме болезни. Существенные особенности представляет тактика лечебного питания (см. соотв. раздел). Из лекарственных назначений показаны жирорастворимые витамины А и Е, а также витамин В₁₂. При мучительном зуде назначают холестирамин или билигнин, а в условиях крупных гепатологических центров используют метод гемосорбции. Глюкокортикостероиды при холестатической форме не назначают.

Гепатиты у беременных. Выбор методов базисной и лекарственной терапии должен соответствовать общим правилам лечения больных вирусными гепатитами. При построении диеты учитывают, с одной стороны, требования к лечебному питанию при гепатитах, с другой — правила рационального питания беременных женщин. В I триместре беременности (фаза органогенеза) первостепенное значение придается обеспечению полноценными белками (110 г в сутки, из них 50% животных). Во второй половине беременности происходит быстрый рост плода, что определяет необходимость усиления рациона (120 г белка, 85 г жиров, 400 г углеводов, всего 2800—3000 ккал — 11700 — 12550 кДж). Эти

рекомендации в основном могут быть реализованы и при развитии гепатита. Приходится лишь несколько ограничивать показанное беременным женщинам количество жиров (до 30 % общей энергетической ценности), особенно с высоким содержанием растительных масел (до 40 %). Рекомендуемое при беременности количество свободной жидкости (1—1,5 л) и поваренной соли (10—12 г в первую половину с последующим снижением до 8, а в последние 2 мес — до 5—6 г) легко реализуемо. Для нормального развития плода большое значение придают витаминам, водо- и жирорастворимым. Поэтому и при лечении гепатита у беременных следует следить за полноценной витаминизацией диеты, а также назначать поливитаминные препараты (предпочтительно «Гендевит»). Трудности в отношении лекарственной терапии возникают, по существу, только при тяжелом течении гепатита, когда наступает необходимость в назначении глюкокортикостероидов. Учитывая потенциальный тератогенный эффект действия, применение их в I триместре беременности противопоказано. Во вторую половину беременности глюкокортикостероиды могут назначаться.

В отношении других лекарственных средств, применяемых при гепатитах, прямых противопоказаний при беременности нет. Однако в целом их следует по возможности ограничить, уделяя основное внимание методам базисной терапии.

Практически важно подчеркнуть, что постановка диагноза вирусного гепатита у беременных женщин не является основанием для прерывания беременности. Даже при тяжелых формах болезни прерывание беременности не улучшает прогноз. Согласно данным И. З. Закирова (1973), в группе больных с прерванной беременностью (самопроизвольно или искусственно) летальность возросла с 1,4 до 7,8 %, т. е. почти в 6 раз. С другой стороны, установлено, что гепатит А и гепатит В не являются факторами риска развития уродств. Следовательно, и в этих целях нет оснований прерывать беременность. Отмечают лишь, что у беременных женщин, перенесших гепатит, достоверно чаще регистрируется недоношенность [Фарбер Н. А., 1970]. Если все же возникает необходимость в прерывании беременности в связи с сопутствующими заболеваниями и другими причинами, то медицинский аборт по возможности откладывают на послежелтушный период.

Хронические формы гепатита. Наблюдению и лечению в инфекционных больницах (отделениях), кабинетах инфекционных заболеваний поликлиник подлежат больные хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии, установленной на основании клинико-эпидемиологических (анамнестических) данных и результатов индикации специфических маркеров в разные периоды болезни. Выбор системы лечения требует прежде всего разграничения персистирующего и активного гепатита. Из общих направлений отметим настоятельную необходимость возможного ограничения медикаментозных воздействий. Лекарственные назначения допустимы строго по показаниям, с минимальной продолжительностью и учетом их потенциальной гепатотоксичности. Правила лечебного питания приведены ранее.

Персистирующая НВ_s-антигенемия. Терапевтическая тактика ограничивается исключительно предупредительными мероприятиями. Пути «искоренения» хронического носительства НВ_sAg не разработаны. Необходимость в госпитализации на предельно короткий срок может возникнуть для дополнительного стационарного обследования в целях правильной оценки природы персистирования НВ_sAg, установления наличия признаков хронического гепатита.

Хронический персистирующий гепатит. В фазу ремиссии больные в лечении не нуждаются. Предупредительные мероприятия включают трудоустройство с исключением чрезмерных нагрузок, правильное сочетание труда и отдыха, организацию рационального питания, категорическое запрещение любых спиртных напитков, повторные (в зимний и весенний сезон) приемы поливитаминных препаратов, контроль за регулярностью стула. В фазу обострений ограничивают диету (стол № 5) и режим. Лекарственные назначения, кроме поливитаминных препаратов, как правило, не требуются. В частности, следует воздержаться от методов иммунотерапии из-за потенциальной угрозы трансформации персистирующего гепатита в активный. Вопрос о госпитализации больных в фазу обострения решается индивидуально с учетом домашних условий и возможности обеспечения рационального питания.

Хронический лобулярный гепатит. Госпитализация производится по показаниям. В фазу обострений терапевтическая тактика близка

к лечению больных с затяжным течением острого гепатита. В фазу ремиссии основное значение имеют щадящий режим и профилактика обострений. Глюкокортикостероиды и методы иммунотерапии не показаны.

Хронический активный гепатит. Программа лечения и наблюдения за больными хроническим активным гепатитом несравненно сложнее. При выраженных клинических и лабораторных проявлениях активности процесса больные подлежат обязательной госпитализации. При установлении показаний и отсутствии противопоказаний назначается курс глюкокортикостероидной терапии. Предпочтительно сочетанное применение одного из гормональных препаратов (лучше преднизолон) и азатиоприна (син. имуран), также оказывающего иммунодепрессивное действие. В условиях комбинированного курса удается без ущерба для терапевтического эффекта назначать оба препарата в меньших дозах, что уже априорно снижает вероятность их побочного действия. Согласно принятой схеме, апробированной в клинике Е. М. Тареева, суточная доза преднизолона составляет сначала 30 мг (1-я неделя), затем 20 мг (2-я неделя) и 15 мг (3—4-я неделя). В дальнейшем переходят на поддерживающую дозу — по 10 мг в сутки, которую с небольшими перерывами продолжают годами. Одновременно снижают дозировку и азатиоприна со 100—50 мг до 50—25 мг в сутки. При такой системе лечения положительных результатов удается достичь примерно у $1/2$ — $2/3$ больных [Czaja A. J. et al., 1984]. Методику лечения (дозировка, длительность курса, перерывы) индивидуализируют по данным динамического контроля за клинико-лабораторными показателями, явившимися критериями для назначения глюкокортикостероидной терапии. Согласно другой комбинированной схеме, предназначенной для лечения менее тяжелой категории больных, рекомендуются в 2 раза меньшие дозы преднизолона [Подымова С. Д. и др., 1978]. Близкие рекомендации приняты и для лечения детей, больных хроническим активным гепатитом, только дозы гормональных препаратов назначаются в соответствии с возрастом ребенка [Алажилль Д., Одьевр М., 1982]. В зарубежной литературе последних лет предлагают более сокращенные схемы преднизолонотерапии хронического активного гепатита — 2 нед по 60 мг в день, 2 нед по 40 мг и 2 нед — по 20 мг [Rakela J. et al., 1983]. Рекомендуются и так на-

зываемые «пульс-курсы» продолжительностью всего 3—5 дней (по 90 мг в день), повторяемые каждые 3—4 нед [Chase W. F. et al., 1982]. Сокращенные схемы применения глюкокортикостероидов существенно упрощают сложную и трудную задачу лечения больных, однако их обоснованность требует дальнейшей проверки. При всех вариантах терапевтической программы предпочтительные результаты могут быть получены при условии раннего начала лечения, т. е. при сравнительно небольшой давности процесса. Это подтверждает первостепенное значение возможно более раннего установления диагноза хронического активного гепатита, правильной оценки активности процесса и тщательного отбора больных, которым показаны глюкокортикостероиды.

Лечение хронического активного гепатита требует постоянного соблюдения больными предписанной диеты и рационального режима. В фазу обострения назначаются постельный режим и лечебный стол 5а. «Фоновая» метаболическая терапия может включать также витаминные препараты, цитохром С, рибоксин, калия оротат. По показаниям назначают желчегонные средства, тюбажи по Г. С. Демьянову, дуоденальные промывания, панкреатические ферментные препараты. При наличии гипоальбуминемии показаны повторные введения 10—20 % раствора альбумина (250 мл) или нативной плазмы (100—200 мл) в сочетании с анаболическими стероидами (ретаболил, по 50 мг, 1 раз в 2—3 нед).

Поскольку возможности радикального лечения хронических форм гепатитов весьма ограничены, первостепенное значение приобретают мероприятия, направленные на их предупреждение. Этой цели полностью подчинены прогнозирование угрозы хронизации процесса, выявление «групп риска», в частности больных с тяжелым течением острого гепатита В, подлежащих особенно тщательному наблюдению и лечению.

Ц и р р о з п е ч е н и. Терапевтическая тактика дифференцируется в зависимости от активности процесса и степени компенсации. Компенсированный неактивный цирроз печени не требует лечения. Предупредительные мероприятия включают полноценное питание с небольшими ограничениями и рациональный режим — правильное сочетание труда и отдыха, доступная лечебная физкультура, систематические прогулки. Необходимость в госпитализации возникает при нарушении компенсации или выявлении признаков активности про-

цесса. При активном циррозе печени (при отсутствии асцита) основу лечения составляет комбинированный курс глюкокортикостероидной терапии (преднизолон) в сочетании с азатиоприном. Важны также мероприятия, направленные на коррекцию гипопроteinемии и портальной гипертензии (высокое содержание пищевых белков и калийсодержащих продуктов, ограничение соли, препараты плазмы, калия, анаболические стероиды, верошпирон, осмодиуретики), анемии (аскорбинат железа и др.), метаболических расстройств (витаминные препараты, цитохром С, рибоксин, калия оротат). Самостоятельная терапевтическая программа требуется при возникновении осложнений — развитии комы (см. лечение фулминантного гепатита), массивных кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (см. соответствующие руководства по болезням печени) и др.

Гепатоцеллюлярная карцинома. Прогностически крайне неблагоприятна. Лечение оперативное (резекция печени) и консервативное (селективная инфузионная артериальная или трансгембиликальная химиотерапия метотрексатом, фторафуром; лучевая терапия) проводится в онкологических стационарах. Задача врача-инфекциониста при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному — немедленный вызов консультанта-онколога (хирурга) в целях уточнения возможности дальнейшей терапии.

Глава X

ПРАВИЛА ВЫПИСКИ. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ. РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Для достижения благоприятных исходов острых вирусных гепатитов строгое соблюдение установленных правил выписки реконвалесцентов, обеспечение системы дальнейшего диспансерного наблюдения за ними и проведение рациональных реабилитационных мероприятий имеют первостепенное значение. Это и побудило автора выделить соответствующие материалы в самостоятельную главу.

Правила выписки. Восстановительный период при вирусных гепатитах, особенно при гепатите В, нередко

затягивается на многие месяцы. Поэтому значительную часть реконвалесцентов приходится выписывать из стационара до достижения полного выздоровления. Решение о допустимости окончания курса стационарного лечения и выписке реконвалесцентов всегда требует от врача предельно ответственного отношения. Клинический опыт свидетельствует о том, что преждевременная выписка сказывается на исходах гепатита, является одним из факторов, способствующих затягиванию процесса. С другой стороны, чрезмерная продолжительность пребывания больных в стационаре до полного завершения репаративных процессов в печени не только не вызывается необходимостью, но может оказать отрицательное влияние, поскольку задерживает этап адаптации реконвалесцентов к внестационарным условиям и реализацию программы реабилитационных мероприятий. Принятая в СССР система обязательной диспансеризации перенесших вирусные гепатиты предусматривает дальнейший контроль за течением восстановительного периода после выписки. Но это, конечно, не означает, что стационарное лечение может быть прервано на любом этапе начавшейся реконвалесценции. Приказом МЗ СССР № 752 установлены вполне определенные критерии допустимости выписки, которыми и следует руководствоваться в повседневной практике. Они определяются по данным динамического всестороннего контрольного клинического и лабораторного обследования реконвалесцентов.

Выписка разрешается при хорошем общем состоянии, восстановлении аппетита, отсутствии жалоб, исчезновении желтухи, в частности иктеричной окраски склер, сокращении размеров печени до нормального или близкого к норме уровня. При этом важно обеспечить тщательность объективного исследования больного — оценку размеров печени по Курлову, проверку симптома Ортнера и других признаков, характерных для острых и хронических гепатитов.

Регламентированные приказом лабораторные исследования включают контроль за АЛАТ, определение содержания билирубина в сыворотке крови и желчных пигментов в моче и, при гепатите В, индикацию HB_sAg. Данный обязательный перечень часто дополняют осадочными пробами (сулемовый титр, тимоловая проба), широко принятыми в клинической практике для оценки белковообразовательной функции печени.

Непременным условием допустимости выписки реконвалесцентов является устранение высокой гипертрансаминаземии, подтверждающее стабилизацию мембран гепатоцитов. Выписка разрешается только тогда, когда содержание АЛАТ не превышает норму более чем в 2 раза. Приходится учитывать, что остаточная гиперферментемия часто регистрируется при полном отсутствии клинических отклонений. Это подтверждает необходимость именно комплексного контрольного клинико-лабораторного обследования реконвалесцентов. Определение содержания желчных пигментов в качестве критериев выписки менее информативно. Все тесты, характеризующие обмен билирубина, как правило, успевают нормализоваться в более ранние сроки при еще сохраняющейся гипертрансаминаземии. Согласно опыту Горьковского гепатологического центра, наибольшего внимания заслуживает сохраняющаяся уробилинурия, подтверждающая неполное восстановление нормального функционального состояния печени. Выявление незначительных отклонений в белковых осадочных пробах не исключает возможность выписки, но должно учитываться в процессе дальнейшего диспансерного наблюдения, как показатель сохраняющейся мезенхимально-воспалительной реакции. Это относится и к обнаружению при контрольном обследовании НВ_sAg. Само по себе выявление антигена выписке не препятствует, однако данная категория реконвалесцентов требует повышенного внимания. Результаты всех контрольных лабораторных исследований следует оценивать путем обязательного сопоставления с предыдущими анализами, которые выполнялись в процессе стационарного лечения больных. Только по данным динамического наблюдения можно объективно оценить уровень сдвигов, фиксируемых при контрольном обследовании реконвалесцентов.

Сроки выписки больных из стационара могут варьировать в широких пределах в зависимости от ряда условий — этиологии гепатита, тяжести болезни, возраста заболевших, отягощения преморбидного фона и др. Поэтому и не существует унифицированных, стандартизованных сроков выписки. Вместе с тем, согласно нашим многолетним наблюдениям, при гепатите В, даже при легких формах болезни, выписка реконвалесцентов практически становится возможной не ранее 30-го дня болезни. При гепатите А критерии допустимости вы-

писки часто достигаются в более ранние сроки, многие реконвалесценты (при наличии благоприятных домашних условий) могут быть выписаны до 30-го дня болезни. В наших наблюдениях (1982—1983 гг.) средняя продолжительность пребывания в стационаре взрослых больных гепатитом А составила 28,7 дня, при гепатите В — 38,2 дня.

При выписке больного из стационара оформляется справка, которая становится отправным документом для последующего диспансерного наблюдения. Она должна содержать не только полную формулировку диагноза, сведения о проводившейся терапии, но и оценку состояния переболевшего при выписке — характер реконвалесценции, наличие остаточных явлений, результаты контрольных лабораторных исследований. У реконвалесцентов, перенесших гепатит В, обязательно фиксируется персистирование HB_sAg к моменту выписки, поскольку, кроме всего прочего эти лица представляют преимущественную опасность в качестве потенциального источника заражения.

Диспансеризация реконвалесцентов. Предусматривает систему амбулаторного наблюдения за переболевшими вирусными гепатитами после выписки их из стационара (реабилитационного отделения, санатория) с контролем выполнения предписанных лечебно-профилактических рекомендаций. Основная цель диспансеризации — обеспечить на основе динамического контроля за течением восстановительного периода прогнозирования и распознавание угрозы хронизации патологического процесса, а также осуществить возможные предупредительные мероприятия. Принятая в нашей стране система диспансеризации — методика обследования, сроки, периодичность — регламентирована Приказом МЗ СССР № 752.

Повторные контрольные обследования, как и при выписке из стационара, включают клинический осмотр (анализ жалоб, оценка толерантности к пищевым нагрузкам, объективное исследование — учет размеров печени по Курлову, селезенки, контроль цвета мочи, кала и др.), биохимические исследования (АлАТ, содержание билирубина в крови, белковые пробы, реакция мочи на уробилин), при гепатите В — индикацию HB_sAg.

Первичное диспансерное обследование назначают в течение 30 дней после выписки. В этих пределах срок

устанавливают индивидуально в зависимости от состояния больного при выписке, наличия остаточной гипертрансаминаземии и других данных. Дата осмотра должна быть указана лечащим врачом в выписном документе. Первый осмотр проводят на базе того стационара, в котором больной проходил лечение. Реконвалесцентов, у которых не выявляются клинические и лабораторные отклонения, переводят для дальнейшего диспансерного наблюдения в поликлинику по месту жительства. Взрослых лиц наблюдают врачи кабинетов инфекционных заболеваний (КИЗ), детей — участковые педиатры. При отсутствии в поликлинике КИЗ диспансеризацию реконвалесцентов проводят участковые врачи под контролем и методическим руководством врача-инфекциониста. С целью улучшения качества диспансеризации реконвалесцентов в крупных инфекционных больницах создаются консультативно-диспансерные кабинеты последующего наблюдения, в которых и осуществляется диспансеризация всех реконвалесцентов с негладким течением восстановительного периода (затянувшаяся реконвалесценция, затяжное течение). В этом случае становится доступным дополнительный контроль за динамикой специфических маркеров, другими показателями гуморального и клеточного иммунитета, данными эхогепатоскопии. В функцию кабинетов входит также обеспечение консультативно-методической помощи врачам поликлиник по вопросам диспансеризации реконвалесцентов, перенесших вирусные гепатиты. Такой специализированный кабинет уже в течение 10 лет имеется при Горьковском гепатологическом центре, и опыт его работы показал, что он полностью себя оправдывает.

Диспансеризация реконвалесцентов, проживающих в сельской местности, осуществляется при инфекционных отделениях центральных районных больниц и в поликлиниках.

В соответствии с приказом МЗ СССР, основной контингент реконвалесцентов, перенесших гепатит А, уже после первого диспансерного осмотра может быть снят с учета. При выявлении клинических и биохимических отклонений проводят еще один контрольный осмотр через 3 мес, после чего практически приходится оставлять для дальнейшего наблюдения только отдельных лиц с отягощенным преморбидным фоном и с сохраняющимися клиническими или иными отклонениями.

Повторные осмотры реконвалесцентов, перенесших гепатит В, проводят через 3, 6, 9 и 12 мес после выписки (гл. IV, схема 2). Эти сроки могут быть индивидуализированы в зависимости от результатов предыдущего обследования. По-видимому, тот же регламент может быть принят и при диспансерном наблюдении за реконвалесцентами, перенесшими гепатит ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения. Реконвалесцентов снимают с учета только после получения устойчиво благоприятных клинико-лабораторных данных. Согласно материалам Е. П. Шуваловой и соавт. (1984), у многих реконвалесцентов, перенесших тяжелую форму вирусного гепатита В, восстановительный период продолжался свыше 12 мес. Приходится также учитывать, что восстановительный период при гепатите В может носить не плавный, а волнообразный характер, что затягивает его общую продолжительность. Все это подтверждает неправомерность формального ограничения диспансерного наблюдения сроком в один год. Лица, у которых выявляются признаки хронизации процесса, должны оставаться под наблюдением поликлиники без каких бы то ни было ограничений сроков. Система диспансеризации данного контингента больных приказом МЗ СССР не регламентирована. Согласно рекомендациям Латвийского и Ленинградского гепатологических центров, которые совпадают с нашим опытом, при хроническом персистирующем гепатите осмотр проводят 2 раза в год, при хроническом активном гепатите с интервалом в 1—3 мес. Успех диспансеризации реконвалесцентов после вирусных гепатитов, кроме всего прочего, требует наличия четкой картотеки, правильности ведения документации. На каждого реконвалесцента заводят контрольную карту диспансерного наблюдения, в которую достаточно полно заносят данные каждого осмотра, а также результаты лабораторных исследований. При направлении реконвалесцентов для продолжения диспансерного наблюдения в поликлиниках или других учреждениях обязательно составляется подробная выписка из контрольной карты.

Окончание диспансерного наблюдения и снятие реконвалесцентов с учета допустимы только тогда, когда при двух очередных обследованиях фиксируются клинические и лабораторные данные, свидетельствующие о полном выздоровлении. Снятие реконвалесцентов с учета следует оформлять в виде консультативного ос-

мотора с участием, кроме врача диспансерного кабинета, зав. отделением или лечащего врача, наблюдавших больного в острую фазу болезни.

Согласно материалам Латвийского гепатологического центра, после гепатита А выздоровление наступило у 97,5 %, а после гепатита В — у 82,6 % реконвалесцентов. В наших наблюдениях эти показатели составили соответственно 99,2 и 89,0 %.

Реабилитационные мероприятия. Полнота реабилитации после перенесенного гепатита является результирующей многих факторов, начиная от сроков госпитализации и адекватности проводимой терапии, наличия или отсутствия отягощения преморбидного фона. Однако практически под реабилитацией реконвалесцентов после гепатита понимают оптимальную систему последовательных медицинских и социально-психологических мероприятий в восстановительном периоде уже после окончания острой фазы болезни [Матковский В. С., Лобзин Ю. В., 1982]. Это соответствует и Приказу МЗ СССР № 752, в котором мероприятия по реабилитации реконвалесцентов рассматриваются как важнейшая составная часть диспансеризации переболевших. Регламентированная приказом система диспансерного наблюдения и имеет целью индивидуализацию тактики ведения реконвалесцентов в восстановительном периоде.

В процессе диспансерного наблюдения приходится решать вопросы регламентации допустимых нагрузок. При благоприятных клинико-биохимических показателях реконвалесценты после гепатита А могут приступить к работе, учебным занятиям уже через 2—4 нед, после гепатита В — не ранее чем через 4—5 нед после выписки. Возвращение к трудовой деятельности должно быть постепенным — нормированный рабочий день, исключение перегрузок, полноценный отдых в нерабочие часы, соблюдение выходных дней. В течение первых месяцев противопоказан тяжелый физический труд, что требует иногда временного перевода реконвалесцентов на другую работу. Школьники (студенты) на 3—6 мес освобождают от занятий физкультурой. Сроки освобождения от тяжелой физической работы и спортивных занятий оформляют через ВКК. В течение 6 мес противопоказаны профилактические прививки (кроме противостолбнячной и антирабической вакцин). Нежелательно проведение плановых операций. Применение лекарственных средств должно быть максимально ограниче-

но. Категорически запрещено употребление любых спиртных напитков. Женщинам рекомендуется избегать беременности в течение года после выписки.

Рекомендации в отношении предписанной диеты должны быть указаны в памятке, которая выдается каждому реконвалесценту при выписке из стационара. Первостепенное значение имеет контроль за фактической реализацией сделанных рекомендаций, в частности соблюдение предписанного лечебного питания. Лекарственная терапия в процессе диспансерного наблюдения большей частью не требуется. В зимне-весенний период показаны поливитаминные препараты. При наличии признаков дискинетического синдрома или диспанкреатизма могут быть рекомендованы на короткий срок спазмолитики (но-шпа, папаверин), желчегонные средства (аллохол, лиобил, холензим), панкреатические ферментные препараты (панзинорм-форте, фестал), тюбажи по Г. С. Демьянову с минеральной водой, при остаточной гипербилирубинемии — зоксирон. При наличии сохраняющейся постгепатитной астении показаны водные процедуры, обтирания.

В практике работы военно-медицинских учреждений имеется опыт создания специализированных центров и отделений реабилитации или восстановительного лечения реконвалесцентов после вирусных гепатитов [Матковский В. С. и др., 1982]. Перевод в реабилитационные отделения осуществляется по достижении установленных критериев выписки. В реабилитационных отделениях обеспечивается необходимое лечебное питание — стол № 5, дробные приемы пищи. Важными компонентами восстановительного лечения являются лечебная физкультура, дозированные прогулки, трудотерапия. Большое значение придается психотерапевтическим воздействиям (индивидуальные и групповые беседы врача), обеспечивающим социально-психологическую реабилитацию — уверенность в полном выздоровлении и восстановлении трудоспособности. Долечивание в реабилитационных отделениях проводят под обязательным клиническим и лабораторным контролем (АлАТ, билирубин, тимоловая проба). Продолжительность пребывания в реабилитационных отделениях реконвалесцентов после гепатита А большей частью ограничивается 30 днями, после гепатита В составляет 30—45—60 сут в зависимости от тяжести перенесенной болезни. Перед выпиской проводят контрольное обследование.

Согласно опубликованным материалам, создание реабилитационных отделений полностью себя оправдало, исходы гепатита А и, особенно, гепатита В значительно улучшились. Дополнительным преимуществом перевода реконвалесцентов в отделения реабилитации является увеличение оборота коек гепатитных отделений.

Долечивание реконвалесцентов после вирусных гепатитов в восстановительном периоде может проводиться в местных санаториях. Вполне понятно, что в острую фазу гепатита санаторное лечение недопустимо. Это относится не только к желтушным, но и к безжелтушным формам болезни. Непременным условием для направления в санаторий служит полное отсутствие клинических и лабораторных признаков незавершенного гепатита, в частности, должны быть устойчиво нормальными показатели трансаминаз.

В структуру некоторых гепатологических центров включены специализированные местные территориально близко расположенные санатории для долечивания реконвалесцентов после вирусных гепатитов. Они, по существу, близки к реабилитационным отделениям и позволяют направлять реконвалесцентов в санатории в достаточно ранние сроки. Таким опытом, в частности, располагают гепатологические центры Ленинграда, где созданы специализированные санатории для взрослых и детей, переболевших гепатитом [Шувалова Е. П., 1980; Гользанд И. В., 1981].

Если практика долечивания реконвалесцентов после острого гепатита в условиях местных санаториев делает, по существу, первые шаги, то при хронических болезнях печени и желчных путей санаторное лечение традиционно пользуется широким признанием. Хорошо известны такие специализированные курорты, как Железноводск, Ессентуки, Боржоми, Трускавец, Моршин, Друскининкай и мн. др. Для данной категории больных направление в санаторий рассматривается как один из этапов лечения (стационар — санаторий — поликлиника). Эти общие подходы в известной мере распространяются и на хронические формы гепатита В (ни А, ни В), однако с весьма существенными ограничениями. Они определяются, с одной стороны, соображениями эпидрежима, требующими выделения специализированных санаториев. С другой стороны, наличие признаков активного процесса при хроническом гепатите и циррозе

печени должно рассматриваться как противопоказание для направления в санаторий. Больные персистирующим гепатитом в санаторном лечении обычно не нуждаются, если у них нет каких-либо сопутствующих заболеваний, требующих санаторного лечения. Санаторное лечение может быть использовано при хроническом активном гепатите медленно прогрессирующего течения в период ремиссии, лобулярном гепатите, циррозе печени в фазу компенсации или нерезко выраженной субкомпенсации.

Глава XI

ПРОФИЛАКТИКА

Вирусные гепатиты являются одной из наиболее широко распространенных групп инфекционных болезней, причем существенно снизить их заболеваемость до настоящего времени не удастся. Этим определяется особая актуальность максимально полной реализации всех необходимых профилактических мероприятий. Особые трудности борьбы с вирусными гепатитами определяются неоднородностью данной группы, включающей инфекции с совершенно разной эпидемиологической характеристикой, разными путями передачи, многообразием источников заражения с преобладанием скрытых нерегистрируемых форм инфекции, широкой восприимчивостью населения.

Система профилактических мероприятий при вирусных гепатитах регламентирована приказами МЗ СССР № 300 (1977) и № 752 (1981), которыми и следует руководствоваться в условиях повседневной практики здравоохранения. В соответствии с общими принципами профилактики инфекционных болезней, наиболее полно сформулированными академиком Л. В. Громашевским, она включает мероприятия, направленные на нейтрализацию источников инфекции, пресечение путей передачи и повышение невосприимчивости населения. Это — многосторонняя комплексная программа, успешная реализация которой требует обязательного участия не только инфекционистов и эпидемиологов, но и, с одной стороны, клиницистов широкого профиля — терапевтов, педиатров, врачей участковой сети и поликлинического звена, работников службы переливания крови и скорой помо-

щи и, с другой — гигиенистов, специалистов по коммунальной гигиене и дезинфекционному делу, представителей системы санитарного просвещения. Только объединенными усилиями, основанными на понимании общей цели, наличии необходимых знаний и постоянной настойчивости и может быть решена задача снижения заболеваемости вирусными гепатитами.

Клиницист не может и не должен ограничивать свои задачи чисто лечебными функциями. Этого требуют общие принципы борьбы с инфекционными болезнями. Собственно полно собранный и тщательно зарегистрированный в истории болезни или амбулаторной карте эпиданамнез, оформление экстренного извещения (форма 58), направляемого в территориальную санэпидстанцию, составляют первое звено организации профилактических мероприятий. Немедленный выход эпидемиологов в очаг и проведение там специального обследования (форма 357) соответствуют следующему звену. Эпидемиологическое расследование имеет целью выяснить характеристику очага и обеспечить наблюдение за ним, уточнить источник инфекции и пути передачи, наметить пути по их пресечению.

Вполне понятно, что организация профилактических мероприятий в очагах гепатита А и гепатита В неоднозначна. Этим определяются ответственность раннего нозологического диагноза. Последующие изменения диагноза меняют профилактические рекомендации, причем в связи с потерей времени они запаздывают, что уже априорно увеличивает опасность дополнительных заражений в данном очаге. Отметим, что иногда крайне неохотно соглашаются с диагнозом гепатита В, поскольку «признать сывороточный гепатит — значит признать дефект в работе медицинского персонала. Диагноз инфекционного гепатита исключает такое обвинение» [Кетиладзе Е. С. и др., 1985]. Каких-либо специальных указаний по профилактике гепатитов ни А, ни В пока нет. Мероприятия следует проводить те же, что при гепатитах А и В в зависимости от установленного механизма передачи — парентерального, или фекально-орального.

Мероприятия по нейтрализации источника инфекции. Реализуются на основе ранней диагностики и обязательной госпитализации заболевших, обеспечивающей их изоляцию от окружающих. Госпитализация осуществляется в гепатитные отделения инфекционных

стационаров с обязательным размещением больных гепатитами А и В отдельно. При возникновении только подозрения на гепатит А (гепатит В) больных на период обследования помещают в специально выделяемые для этого диагностические провизорные боксы (палаты). По окончании обследования, в зависимости от его результатов, больных переводят в соответствующие палаты, другие отделения или выписывают. На период обследования допускается временное (до 3 дней) оставление больных на дому при наличии необходимых условий для их изоляции. Первостепенное значение ранней госпитализации особенно наглядно иллюстрируется на примере эпидемических очагов гепатита А, семейных и в детских учреждениях. Каждый лишний день запаздывания с изоляцией заболевшего закономерно приводит к увеличению числа заразившихся.

Достижение ранней обращаемости больных и раннего распознавания вирусных гепатитов составляет важнейшую задачу, стоящую перед органами здравоохранения. Однако ее профилактическое значение существенно ограничивается двумя факторами: с одной стороны, максимальная контагиозность и при гепатите А, и при гепатите В приходится на конец инкубации и преджелтушный период. Вместе с тем в повседневной клинической практике диагноз гепатита А и гепатита В, за очень небольшим исключением, ставится только после появления желтухи. С другой стороны, как уже было отмечено, основными источниками инфекции при вирусных гепатитах являются не клинически манифестные, а скрытые и малосимптомные безжелтушные формы. Поэтому распознавание и изоляция только больных с выраженными клиническими проявлениями гепатита сами по себе не могут существенно изменить течение эпидемического процесса. Выявление малосимптомных и асимптомных форм возможно только при целенаправленном скрининге контингентов риска с использованием высокочувствительных методов индикации, специфических маркеров вирусов-возбудителей, энзимных тестов.

Мероприятия по нейтрализации источника инфекции призваны обеспечить сначала локализацию возникшего эпидемического очага, пресечение его расширения, а затем полную ликвидацию. Важнейшим звеном является активное наблюдение за всеми лицами, взрослыми и детьми, находившимися в контакте с заболевшими. Наблюдение включает ежедневный контроль медицин-

ской сестры (учет самочувствия, оценка цвета кожи, окраски мочи, кала, термометрия), еженедельные врачебные осмотры и проведение повторных энзимологических исследований каждые 10—15 дней. Наблюдение в очагах гепатита А продолжают 35 дней, начиная со дня изоляции последнего больного (при выявлении вновь заболевших отсчет времени начинают заново). Наблюдение за находившимися в контакте с заболевшими гепатитом В проводят в течение 3 мес.

Нейтрализация источников инфекции особенно трудна при гепатите В и гепатите ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения в связи с склонностью к хронизации процесса. При гепатите А, манифестных и скрытых формах, элиминация вируса продолжается, как правило, 2—3 нед, не более 1 мес, что характеризует короткий заразный период. При гепатите В критерием заразности служит обнаружение НВ_sAg, циркуляция которого в крови может продолжаться годами и даже пожизненно. Лица, у которых обнаружен НВ_sAg, независимо от наличия или отсутствия клинических признаков болезни должны рассматриваться как потенциальный источник инфицирования. В санэпидстанциях на них заводят картотеку, которая может оказаться полезной при проведении эпидрасследования в очагах, выяснении возможных источников заражения. В соответствии с Приказом МЗ СССР № 752 лица, у которых обнаружен НВ_sAg, не могут работать в службе крови (станции и отделения переливания крови, предприятия по изготовлению препаратов крови). Никаких иных профессиональных ограничений приказом не предусмотрено. Данную категорию лиц снимают с учета только после 5 отрицательных контрольных исследований крови на НВ_sAg, проведенных с интервалом в 2—3 мес.

Более информативным критерием активной репликации вируса гепатита В, как уже отмечалось, является выявление не НВ_sAg, а НВ_eAg, чем и определяется первостепенное эпидемиологическое значение индикации этого маркера. Лица, у которых в крови обнаруживается не только НВ_sAg, но и НВ_eAg, представляют наибольшую опасность в качестве активных источников заражения, поэтому в стационарах, поликлиниках, санэпидстанциях они должны состоять на особом учете.

При гепатите А мероприятия по нейтрализации источника инфекции реализуются на основе ранней диагностики и госпитализации (изоляции) заболевших.

При гепатите В важное эпидемиологическое значение имеют и последующие этапы. В отличие от гепатита А, реконвалесценты после острого гепатита В могут длительное время являться источником инфекции, поэтому важна повторная индикация у них специфических маркеров вируса. При HB_sAg -позитивных формах высокоинформативно наступление сероконверсии: исчезновение антигенов и появление анти- HB_e , анти- HB_s , анти- HB_c характеризуют окончание заразного периода.

Существенным источником заражения гепатитом В (гепатитом ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения) являются больные с хроническими заболеваниями печени. При работе в эпидемических очагах и обследовании лиц, находившихся в контакте, больные с хроническими заболеваниями печени всегда должны привлекать особое внимание эпидемиолога. У них в первую очередь следует проводить индикацию HB_sAg , а при возможности — и других маркеров HBV .

Мероприятия по пресечению путей передачи инфекции. Если первое звено профилактики — обезвреживание источников инфекции — имеет при гепатитах А и В в значительной мере близкое решение, то пути реализации второго звена принципиально разные.

Гепатит А. Решающее значение имеет комплекс санитарно-гигиенических мероприятий, общих для всей группы кишечных инфекций, обеспечивающих пресечение фекально-орального пути передачи: улучшение благоустройства и коммунального хозяйства населенных пунктов, контроль за общественным питанием и системой водоснабжения, борьба с мухами, пропаганда правил общественной и личной гигиены и др. С учетом преимущественной заболеваемости гепатитом А детей, особенно контингентов «организованных» детей, особое внимание следует уделять контролю за детскими учреждениями, причем, как справедливо указывает академик В. Д. Беляков, контроль важно обеспечить не только тогда, когда в них сформировались эпидемические очаги, а именно профилактически — в здоровых коллективах. Подъемы заболеваемости гепатитом А в студенческих коллективах в период трудового семестра (сельскохозяйственные работы, стройотряды) требуют широкой санитарно-просветительной работы, особенно при направлении в эпидемически неблагополучные районы. Как и при других кишечных инфекциях, первостепенное значение имеет проведение в гепатитных отделениях

инфекционных больниц, детских и семейных эпидемических очагах текущей и заключительной дезинфекции в строгом соответствии с Приказом МЗ СССР № 752 (приложение 4). Тот же комплекс профилактических мероприятий должен выполняться при возникновении гепатита ни А, ни В с фекально-оральным механизмом заражения.

Гепатит В. Главным является пресечение парентерального механизма передачи инфекции, связанного с различными медицинскими манипуляциями. Однако, учитывая возможность естественных перкутанных путей передачи вируса, больных гепатитом В и лиц с латентной формой инфекции не следует считать эпидемически безопасными для окружающих. Это особенно существенно при наличии тесного контакта, лежащего в основе формирования семейных очагов гепатита В. Поэтому весь комплекс санитарно-гигиенических мероприятий, принятый при гепатите А, сохраняет важное значение и в профилактике гепатита В [Голосова Т. В., 1984]. Так, согласно утвержденным инструктивным указаниям, в очагах гепатита В предусмотрена обязательная текущая дезинфекция.

В соответствии с Приказом МЗ СССР № 300, пути профилактики парентерального инфицирования вирусом гепатита В могут быть подразделены на 4 основные группы мероприятий: предупреждение так называемого шприцевого гепатита, предупреждение посттрансфузионного гепатита, предупреждение гепатита в отделениях повышенного риска заражения и предупреждение профессиональных заражений.

Предупреждение «шприцевого» гепатита. В суммарной заболеваемости гепатитом В наибольший удельный вес составляют заражения, связанные с различными медицинскими манипуляциями, сопровождающимися нарушениями целостности кожи и слизистых оболочек, — забор крови в диагностических целях, внутривенные, внутримышечные, подкожные введения лекарственных средств, стоматологические, гинекологические, урологические вмешательства, малая и большая хирургия, реанимационные мероприятия, иглоукалывание, постановка кожно-аллергических проб и др. Поэтому пресечение механизмов искусственного парентерального инфицирования представляет собой важнейшую задачу профилактики гепатита В. Конкретные пути ее решения совершенно очевидны и к настоящему

времени в значительной мере осуществляются. В лечебно-профилактических учреждениях при заборе капиллярной крови в диагностических целях вместо общих игл Франка применяются иглы-копья одноразового пользования, меланжеры заменены индивидуальными микропипетками. Для каждой инъекции используют отдельный шприц с иглой, а не ограничиваются только сменой иглы. Все более широкое применение находят шприцы одноразового пользования, одноразовые пластиковые системы для проведения внутривенных инфузий. При проведении массовых профилактических прививок удалось в значительной мере вообще отказаться от шприцев, игл, скарификаторов, их заменили безыгольные инъекторы, позволяющие вводить вакцину и лекарственные препараты на заданную глубину с минимальным нарушением целостности кожных покровов. Принципиально важное значение имеет строго регламентированная система предстерилизационной обработки медицинского инструментария (шприцы, иглы, канюли, катетеры, зонды, микропипетки, хирургический инструментарий и др.). Сохранение на нем микропримесей крови приводит к неполноценной стерилизации. Поэтому предстерилизационная обработка включает тщательное первичное промывание инструментария (обязательно в разукomплектованном виде) проточной водой сразу после его использования, последующую замочку и промывку в моющих средствах, заключительное промывание проточной водой. Критериями полноты очистки инструментария от крови служат результаты контрольных проверок с помощью бензидиновой или других (амидопириновая, ортотолуидиновая), специально разработанных для этой цели проб. При положительных пробах инструментарий обрабатывают повторно. Стерилизация инструментария разрешается только после полноценной предварительной его обработки. Она осуществляется разными путями, но обязательно в строгом соответствии с установленными правилами. Оптимальны кипячение (100 °C, 60 мин), автоклавирование (1,5 атм, 132 °C, 30 мин), обработка сухим жаром (160 °C, 60 мин).

Наиболее надежно обеспечиваются предстерилизационная обработка и стерилизация инструментария в централизованных стерилизационных отделениях (ЦСО). Они должны быть созданы при всех лечебно-профилактических учреждениях (стационары, поликли-

ники, станции переливания крови и др.). Структура, оборудование, порядок работы стерилизационных отделений регламентированы Приказом МЗ СССР № 300. Они должны находиться под постоянным строгим контролем со стороны как администрации лечебных учреждений, так и территориальных санэпидстанций.

Наряду с обсужденными профилактическими мероприятиями, важнейшим направлением предупреждения «шприцевого» гепатита является возможное ограничение медицинских парентеральных манипуляций, назначение их строго по показаниям в течение минимально необходимых сроков.

Предупреждение посттрансфузионного гепатита. Данный механизм заражения уступает по частоте «шприцевому», однако его пресечение составляет не менее важную задачу здравоохранения. Приходится учитывать, что посттрансфузионный гепатит, как правило, связан с массивным инфицированием, которое не только усугубляет возможность заражения, но может сказаться и на тяжести течения болезни. Предупреждение посттрансфузионного гепатита требует прежде всего строгого соблюдения установленных правил отбора доноров (Инструкция МЗ СССР № 06—14/13 от 17.10. 78 г.). В частности, к донорству не допускают лиц, страдающих хроническим гепатитом установленной или неустановленной этиологии и перенесших в прошлом острый гепатит (независимо от давности), находившихся в контакте с больными гепатитом (последние 6 мес), получавших переливания крови или ее препаратов (последние 2 года), страдающих наркоманией, алкоголизмом. Последний пункт, к сожалению, не всегда просто учесть. Вместе с тем, согласно нашим наблюдениям, среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, НВ_sAg был обнаружен в 2,5 раза чаще, чем среди лиц с неотягощенным анамнезом.

Совершенно обязательным является клинико-эпидемиологическое и лабораторное обследование доноров, существенно дополняющее данные анамнеза. Лабораторные исследования, наряду с индикацией НВ_sAg, включают определение активности АлАТ и содержания билирубина в крови; их повторяют перед каждой очередной кровосдачей. Лица, у которых обнаруживаются отклонения: НВ_s — антигенемия, гипертрансаминаземия, гипербилирубинемия, — от донорства отстраняются (носители НВ_sAg — бессрочно). При отборе доноров

следует учитывать, что HB_sAg относительно чаще обнаруживается среди резус-положительных лиц с IV (AB) группой крови [Babes V. T. et al., 1977]. Посттрансфузионный гепатит может развиваться при использовании крови не только кадровых, но и безвозмездных доноров. Поэтому принятые категории отбора в равной мере распространяются на обе категории доноров.

Принятая система пастеризации плазмы (60 °C, 10 ч) не гарантирует полную инактивацию вируса гепатита В. Вместе с тем риск заражения при переливании плазмы и ее препаратов: протеина, альбумина, особенно иммуноглобулинов, — практически невелик. Сравнительно большую опасность представляет переливание эритроцитарной массы. Для нейтрализации вируса гепатита в этом случае требуется специальная система отмывания эритроцитов после их размораживания. Особенно высокий риск заражения создается при применении термолабильных гемодериватов — криопреципитата, концентрата VIII и IX факторов, комплекса PPSB, антитромбина III [Kryger P. 1983; Gerety R. J., Aronson D., 1982]. Ведется поиск допустимого режима их эффективной термоинактивации.

При переливании крови и ее компонентов приходится учитывать, что предусмотренная приказом МЗ СССР индикация HB_sAg методом ВИЭФ позволяет уловить только высокие его концентрации. При использовании более чувствительных методов индикации частота выявления HB_sAg у доноров возрастает в 3—4 раза (по нашим данным — с 1 до 2,5%). Поэтому отсутствие в крови HB_sAg у донора еще полностью не гарантирует от угрозы развития посттрансфузионного гепатита. Доказана возможность заражения гепатитом В при переливании крови, содержащей анти-HB_c. У таких лиц, по данным Т. В. Голосовой и Е. М. Власихиной (1984), среди доноров их насчитывается 7%, HB_sAg обнаруживается в ткани печени при отсутствии его в крови. Такие лица рассматриваются как скрытые «носители» HB_sAg.

В целях ограничения возможного заражения гепатитом В кровь из одной ампулы не разрешается переливать разным реципиентам. Это соответствует общему правилу трансфузиологии: «один донор — один реципиент». Для контроля у реципиентов, которым кровь переливают многократно, проводят повторную индикацию HB_sAg. При лабораторном обследовании доноров и в процессе заготовки крови необходимо особенно

тщательно соблюдать правила предупреждения парентерального инфицирования. При работе с донорами применяют только индивидуальные трансфузионные наборы и комплекты одноразового пользования.

Принятые правила отбора доноров и заготовки крови позволили существенно снизить частоту посттрансфузионного гепатита, по данным разных авторов, в 2—5 раз. Однако полностью проблему предупреждения заражения реципиентов они не решили. По материалам Института вирусологии АМН СССР (1981), посттрансфузионный гепатит продолжает составлять, примерно 20% суммарной заболеваемости сывороточным гепатитом. За последние годы резко возросла доля посттрансфузионного гепатита, обусловленного вирусом *ни А*, *ни В*, достигающая, по данным зарубежных авторов, 78—97% [Cassart J. E. et al., 1982], в СССР — 25—30% [Фаворов М. О., 1981]. Высокий удельный вес гепатита *ни А*, *ни В* в общей сумме посттрансфузионного гепатита дополнительно подтверждает сохраняющееся первостепенное значение контроля за ферментными тестами при обследовании доноров. При отсутствии специфических маркеров гепатита *ни А*, *ни В* они, по существу, представляют единственно доступный критерий выявления скрыто протекающего гепатита [Голосова Т. В., 1984]. Трудности предупреждения посттрансфузионного гепатита, особенно вызванного вирусом *ни А*, *ни В* с парентеральным механизмом заражения, подтверждают обоснованность рекомендаций сократить общее число переливаний крови, строго ограничить их прямыми показаниями, шире применять кровезаменители. Для хирургических отделений в качестве доступной профилактической меры рекомендуется использование метода аутоотрансфузии с заблаговременной заготовкой собственной крови больного перед операцией.

Предупреждение гепатита в отделениях повышенного риска заражения. К ним относятся прежде всего стационары, в которых для лечения больных используют аппаратуру с экстракорпоральной циркуляцией крови («искусственная почка», аппараты искусственного кровообращения — АИК и др.). Сложная конструкция этих аппаратов, состоящих из разных узлов, в том числе термолабильных, резко ограничивает возможность их полноценной стерилизации. Использование принятых для этой цели дезинфицирующих средств (формалин, двуокись этиле-

на и др.) не обеспечивает надежную нейтрализацию вируса гепатита В. Поэтому использование подобной аппаратуры часто приводит к заражению. Особенно велика заболеваемость гепатитом В среди больных отделений гемодиализа. Это в основном больные с хронической почечной недостаточностью, у которых поддерживающий гемодиализ проводится многократно, часто с короткими интервалами, и является, по существу, единственно доступным способом оказания им помощи. Кроме этого, у данной категории больных систематически проводятся многочисленные диагностические исследования и лечебные процедуры, связанные с инъекциями, им многократно переливают кровь. Обеспечение профилактики гепатита В в почечных центрах крайне трудная задача. Система проводимых мероприятий включает тщательную очистку от крови и промывание гемодиализаторов непосредственно после каждого сеанса, закрепление каждого аппарата за фиксированной группой больных, использование для соединений только пластиковых трубок одноразового пользования, смену постельных принадлежностей после каждого сеанса, особенно тщательную уборку и дезинфекцию помещений, возможное сокращение переливаний крови. В почечных центрах индикацию HB_eAg у всех больных повторяют ежемесячно. При обнаружении HB_eAg или выявление иных признаков гепатита В больных изолируют и выделяют для них отдельный гемодиализатор. Следует отметить, что среди больных отделений гемодиализа особенно часто обнаруживается HB_eAg , что подтверждает массивность заражения и их особую эпидемическую опасность.

К отделениям повышенного риска заражения гепатитом В относятся также центры сердечно-сосудистой хирургии, в которых используют АИК, реанимационные блоки и отделения интенсивной терапии в связи с практически почти обязательной длительной катетеризацией сосудов, ожоговые центры, онкологические стационары, в которых концентрируются больные с иммунной недостаточностью, гематологические отделения с особенно большим объемом переливаний крови и других парентеральных манипуляций (стернальные пункции, трепано-биопсия, повторные анализы крови). Согласно материалам Центрального института переливания крови (1984), у 93 % больных гемофилией обнаруживаются специфические маркеры вируса В. Высокий риск заражения

гепатитом В отмечается и у больных, длительно и повторно находящихся на стационарном лечении, в частности в туберкулезных и урологических отделениях, психиатрических больницах, лепрозориях, а также длительно получающих иммунодепрессанты.

Предупреждение профессиональных заражений. Риск профессионального заражения гепатитом В и, в равной мере, гепатитом ни А, ни В с парентеральным механизмом заражения подвергаются прежде всего лица, занятые в системе заготовки донорской крови и ее компонентов, а также работающие на предприятиях, производящих ее препараты, персонал почечных центров и других эпидемически неблагополучных лечебных отделений. Причем это относится не только к медикам, но и к техникам, обслуживающим аппаратуру, вспомогательному персоналу. У всех работников станций и отделений переливания крови, предприятий препаратов крови, отделений гемодиализа, пересадки почек, сердечно-сосудистой хирургии каждые 6 мес проводится обязательная индикация HB_sAg. Лица с выявленным антигеном отстраняются от работы, при выполнении которой они могут явиться источником инфицирования. Потенциальная возможность заражения имеется и у широкой группы медицинских работников хирургического профиля (врачи — хирурги, анестезиологи, реаниматологи, онкологи, стоматологи, гинекологи, урологи, ларингологи, окулисты, операционные и процедурные сестры, анестезисты), персонала лабораторий, систематически связанного с забором и исследованием крови.

Все манипуляции, связанные с контактом с кровью, следует проводить в резиновых перчатках, при мытье рук исключить жесткие щетки, вызывающие мацерацию кожи. Повреждения на руках должны быть закрыты лейкопластырем или напальчниками, при угрозе разбрызгивания крови следует обязательно надевать маску. При проведении анализов крови разрешается переворачивать (для перемешивания) только закрытые пробирки и капилляры, запрещено насасывание крови в капилляр ртом. Эти рекомендации, по существу, адресованы всем категориям медицинских работников. О настоятельной необходимости выполнения стоматологических манипуляций в перчатках свидетельствуют, например, следующие данные. Специально проведенные контрольные исследования показали, что после рабоче-

го дня у 64 % врачей-стоматологов на руках обнаруживаются микротравмы, а у 72 % под ногтями выявляются следы крови, которые сохраняются, несмотря на повторное многократное мытье рук. По данным некоторых зарубежных авторов, работа в перчатках позволяет полностью ликвидировать заболеваемость гепатитом В у стоматологов [Allen A. M., Organ R. J., 1982].

Повышение невосприимчивости населения. Первостепенное значение этого третьего звена профилактических мероприятий не вызывает сомнений. Его иногда без всяких на то оснований противопоставляют двум другим звеньям. Однако изолированная концентрация усилий только на повышении невосприимчивости населения сама по себе недостаточна. Только комплексная профилактическая программа, как уже отмечалось, может обеспечить успех. Учет особенностей сложившейся конкретной эпидемической ситуации позволяет установить преобладающую значимость разных звеньев профилактики и наметить наиболее рациональный план действий. Пути повышения невосприимчивости населения при гепатитах А и В неоднозначны и поэтому требуют отдельного обсуждения.

Гепатит А. Специфических иммунопрофилактических средств направленного действия, иммуноглобулина или вакцины, пока не получено. К настоящему времени накоплен многолетний опыт иммуноглобулинопрофилактики с использованием нормального иммуноглобулина (γ -глобулина), обладающего широким спектром действия. В СССР его приготавливают в основном из так называемой утильной (плацентарной, абортной) крови путем смешивания сыворотки крови, полученной от большого числа женщин. В последние годы разработаны методы количественной оценки содержания антител к вирусу гепатита А (анти-НАV), которые позволили стандартизовать выпускаемый коммерческий иммуноглобулин [Савинская С. С., Балаян М. С., 1982]. Вполне понятно, что, при прочих равных условиях, эффективность иммуноглобулинопрофилактики находится в прямой зависимости от титра анти-НАV. Этим определяют преимущественные перспективы приготовления иммуноглобулина из донорской крови. Согласно существующим инструкциям, при заготовке донорской крови для получения иммуноглобулина в целях предупреждения возможности заражения исключают лиц, перенесших вирусный гепатит. Это требование распространя-

ется на перенесших не только гепатит В, но и гепатит А. Вместе с тем вполне понятно, что именно кровь реконвалесцентов после гепатита А содержит наибольший титр антител. В НИИ эпидемиологии и инфекционных болезней (Киев) из такой крови удалось приготовить иммуноглобулин с титром анти-НАV — 1:16.000 [Фролов А. Ф. и др., 1984]. Установлено, что в целях иммуноглобулинопрофилактики надежны серии иммуноглобулина с титром анти-НАV порядка 1:10.000. При этом, конечно, должен быть обеспечен контроль, исключающий возможность присутствия в коммерческом иммуноглобулине НВ_sAg [Сумароков А. А. и др., 1984]. Длительность максимального защитного действия пассивной иммунизации нормальным иммуноглобулином, даже при условии использования оптимальных его доз, ограничивается 3—5 мес. Повторная иммуноглобулинопрофилактика имеет ограниченные показания в связи со снижением профилактического эффекта, а также возможностью развития сенсibilизации.

Наиболее восприимчивы к гепатиту А дети. Соответственно, основную задачу составляет иммуноглобулинопрофилактика детских контингентов, особенно «организованных» детей. В более ранний период была регламентирована система обязательной предсезонной иммуноглобулинопрофилактики (конец августа — начало сентября) в детских дошкольных учреждениях (ясли, детские сады) и школах с охватом наиболее уязвимых возрастных групп. При обеспечении достаточной полноты охвата такая система в период высокого уровня заболеваемости гепатитом А приносила успех. Правда, при оценке эффективности массовой иммуноглобулинопрофилактики приходится учитывать, что при ее проведении, наряду с закономерным уменьшением клинически выраженных форм болезни, удельный вес латентных и безжелтушных форм гепатита А не снижается, а даже, наоборот, возрастает [Балаян М. С., 1983]. К настоящему времени предсезонная иммуноглобулинопрофилактика не рассматривается как повсеместно обязательная. Ее проводят только на эпидемически неблагополучных территориях с высоким уровнем заболеваемости — свыше 12 на 1 000 [Сумароков А. А. и др., 1984]. Так, по данным М. А. Горбунова и соавт. (1984), в городах с особенно высокой заболеваемостью гепатитом А индекс профилактической эффективности одноментной предсезонной иммуноглобулинопрофилактики

(титр анти-НВВ 1:10 000) в детских учреждениях составил 2,1. При этом непременным условием успеха является иммунизация не менее 50 % детей. В целях заблаговременной подготовки к предсезонной иммуноглобулинопрофилактике важное значение имеет прогнозирование заболеваемости на разных территориях. Для этого может быть использована интегральная методика прогнозирования уровня заболеваемости гепатитом А, разработанная и апробированная в Горьковском институте эпидемиологии и микробиологии [Алейник М. Д. и др., 1983].

На территориях с относительно меньшей заболеваемостью, в соответствии с приказом МЗ СССР, иммуноглобулинопрофилактику проводят только по эпидемическим показаниям. Ее назначают в основном детям и беременным женщинам, имевшим прямой контакт с больными гепатитом А в заразном периоде болезни (первые 7—10 дней). Чем раньше введен препарат, тем больше оснований рассчитывать на его защитное действие. Иммуноглобулинопрофилактика по эпидпоказаниям может быть использована и для защиты взрослого населения молодого возраста. В частности, профилактическое введение иммуноглобулина предусмотрено инструктивными материалами, принятыми в Советской Армии, поскольку в личном составе вооруженных сил достаточно велико число неиммунных лиц молодого возраста. Иммуноглобулинопрофилактика показана также для защиты профессиональных групп высокого риска заражения гепатитом А, в частности лиц, обслуживающих канализационные системы, работающих в психиатрических больницах и т. п.

В целях иммуноглобулинопрофилактики гепатита А применяют 10% коммерческий иммуноглобулин. Доза его при предсезонном введении составляет 0,75 мл, по эпидпоказаниям — 1,5 мл. Последняя доза (1,5 мл) обеспечивает наиболее надежный профилактический эффект, индекс эффективности за 11 мес наблюдения, по данным А. А. Сумарокова, М. С. Балаяна и соавт. (1984), составляет 2,8. Вводят иммуноглобулин внутримышечно. Дозировка для всех детских возрастных групп и беременных женщин единая. При введении иммуноглобулина взрослым допускают увеличение дозы до 5 мл [Матковский В. С. и др., 1982]. Согласно рекомендациям ВОЗ, дозу иммуноглобулина рассчитывают на 1 кг массы тела (16% раствора 0,02—

0,12 мл/кг). Противопоказания для введения иммуноглобулина не разработаны.

Наибольшие перспективы представляют исследования по разработке вакцины против гепатита А [Балаян М. С. и др., 1984]. В. М. Жданов (1984) справедливо напоминает о том, что в близкой эпидемической ситуации с полиомиелитом, сложившейся в 50-е годы, быстрейшее решение проблемы было найдено только на основе массовой вакцинации.

Гепатит В. Многочисленные попытки использовать нормальный иммуноглобулин для защиты от гепатита В, как и следовало ожидать, успеха не имели. В последний период большой интерес привлекают сообщения о получении иммуноглобулина направленного действия против гепатита В. Исходным пунктом явились экспериментальные исследования на приматах, позволившие установить, что антитела против HB_sAg (в отличие от анти- HB_c) защищают от заражения вирусом гепатита В [Melnick J. L., Dreesman G. R., 1976]. Вторым этапом явилось получение из крови переболевших гепатитом В иммуноглобулина с высоким титром анти- HB_s (1:100 000, по данным РИА). При этом неперенным условием являлось отсутствие в крови HB_sAg , гарантирующее безвредность препарата. В ближайшее время намечен выпуск отечественного иммуноглобулина против гепатита В. Его применение рекомендуют в группах высокого риска заражения. Так, по данным американских авторов, в отделениях гемодиализа двухкратное внутримышечное введение 5 мл иммуноглобулина обеспечило предупреждение заражения гепатитом В у 80 % привитых. Контролем явилась группа больных, которым в те же сроки для сравнения вводили нормальный иммуноглобулин [Desmyter J. et al., 1975]. Особенно важна пассивная иммунизация иммуноглобулином направленного действия для предотвращения развития гепатита В у инфицированных лиц, находящихся в фазе инкубаций. При этом неперенным условием успеха является введение иммуноглобулина не позже 2 сут после заражения, предпочтительно в первые 6 ч. В частности, согласно материалам ВОЗ (1978), перинатальный гепатит В удается предотвратить у 75 % детей при проведении первой иммунизации сразу после рождения, дополняемой повторными введениями иммуноглобулина в первые 6 мес жизни. Внедрение иммуноглобулина против гепатита В в широкую практику в значительной

мере ограничивает его высокая стоимость, превышающая стоимость нормального иммуноглобулина в 20—30 раз.

Еще перспективнее, чем пассивная иммунизация иммуноглобулином, разработка вакцины против гепатита В. Основой ее приготовления явился материал, получаемый из сыворотки лиц с персистирующей НВ_s — антигенемией с высоким титром НВ_sAg, наличием НВ_eAg, в том числе кровь, бракуемая при скрининге доноров. Вакцину против гепатита В готовят бивалентную, содержащую НВ_sAg субтипов ad и ay, что обеспечивает ее наибольшую иммуногенность [Purcell R. H., Gerin J. L., 1978]. Трудности получения вакцины определяются необходимостью, с одной стороны, сохранения протективного начала и, с другой — обезвреживания всех других инфекционных агентов. Сложную задачу, в частности, представляет инактивация вирусов, которые потенциально могут присутствовать в крови человека, — вирусов трансфузионного гепатита ни А, ни В, цитомегалии, Эпштейна — Барр, так называемых медленных вирусов и др.

В целях инактивации вакцины против гепатита В используют формалин, прогревание, ультрафиолетовое облучение и другие методы. В СССР успешно разрабатываются разные варианты HBV-вакцины, отличающиеся по способу инактивации [Ананьев В. А., Жданов В. М., 1978—1984; Карелин В. П. и др., 1980; Вязов С. О., 1984]. Наиболее перспективны ведущиеся в СССР и за рубежом исследования по получению заведомо безвредной синтетической HBV-вакцины на основе генноинженерных методов, содержащей НВ_sAg, продуцируемый рекомбинантными плазмидами в дрожжах [Жданов В. М., 1984; McHleer W. J. et al., 1984]. На этой же основе могут быть приготовлены синтетические высокочувствительные и высокоспецифичные диагностические препараты.

При введении HBV-вакцины иммунная реакция у привитых существенно отличается от естественного развития инфекционного процесса. В отличие от заболевших гепатитом В у привитых накапливаются прежде всего не анти-НВ_e, а анти-НВ_s. Как было установлено в опытах на приматах, анти-НВ_s начинают регистрироваться в крови уже через 1—7 нед после вакцинации. После 3-кратной аппликации по 20 мг иммунный ответ сохраняется в течение 5 лет [Ананьев В. А., 1984].

Показания для применения HBV-вакцины — защита разных категорий больных и здоровых лиц с высоким риском заражения гепатитом В. В частности, одну из важнейших задач представляет предупреждение развития перинатального гепатита у детей, рожденных от HB_s Ag-положительных матерей. В этом случае оптимальной считают пассивно-активную иммунизацию детей путем сочетанного применения иммуноглобулина направленного действия и HBV-вакцины. Введение иммуноглобулина не препятствует выработке собственных анти-HB_s и, вместе с тем, обеспечивает наиболее раннюю защиту от вируса [Maupas Ph. et al., 1978; Szmuness W. et al., 1980; Mushavag J. K., 1984]. Однако крайняя дороговизна иммуноглобулина и выпускаемой за рубежом HBV-вакцины („Невас В“, „Нептовак В“) исключает возможность их широкого использования в развивающихся странах, в которых прежде всего и имеется настоятельная необходимость в специфической профилактике перинатального гепатита В. Согласно данным ВОЗ, только в странах Азии и Африки подлежат вакцинации против гепатита В 70 млн. детей в возрасте до 1 года.

Гепатиты ни А, ни В. Методы направленного повышения невосприимчивости населения на современном этапе не могут быть разработаны, поскольку не идентифицированы возбудители. Нормальный иммуноглобулин профилактического действия в отношении гепатитов ни А, ни В с парентеральным и фекально-оральным механизмами заражения не оказывает.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алейник М. Д., Кровицкая В. С., Стриковская И. Х., Трифонов В. А. Разработка методов прогнозирования заболеваемости вирусным гепатитом.— Журн. микробиол., 1983, № 2, с. 107—112.
- Апросина З. Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание.— М.: Медицина, 1981.— 248 с.
- Апросина З. Г. Распознавание и лечение хронического активного гепатита.— Клин. мед., 1984, № 9, с. 27—32.
- Балаян М. С. Вирусный гепатит А (научный обзор).— М.: ВНИИМИ, 1983, № 4.— 69 с.
- Балаян М. С., Агафонов В. И., Анджапаридзе А. Г. и др. Вирусный гепатит, сходный по клинике и эпидемиологии с гепатитом А, но отличающийся от него этиологически.— Журн. микробиол., 1982, № 8, с. 79—84.
- Балаян М. С., Савинская С. С. Современные данные об этиологии острых гепатитов.— Клин. мед., 1984, № 2, с. 20—26.
- Беюл Е. А. Лечебное питание при заболеваниях гепатобилиарной системы.— В кн.: Справочник по диетологии. М., 1981, с. 251—265.
- Блюгер А. Ф. Вирусный гепатит.— Рига: Звайгзне, 1978.— 398 с.
- Блюгер А. Ф., Векслер Х. М., Осна Н. А. и др. Особенности регуляции иммунного ответа при вирусных гепатитах А и В.— Журн. микробиол., 1985, № 8, с. 57—61.
- Блюгер А. Ф., Новицкий И. Н. Практическая гепатология.— Рига: Звайгзне, 1984.— 405 с.
- Бунин К. В., Соринсон С. Н. Неотложная терапия при инфекционных болезнях.— Л.: Медицина, 1983.— 224 с.
- Вирусные гепатиты: Сборники трудов Института вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР / Под ред. Е. С. Кетиладзе.— М., 1978, 1980, 1983, 1984; Рига, 1981; Тбилиси, 1982.
- Власихина Е. М., Голосова Т. В., Балаян М. С. Вирусные гепатиты. Ни-А, Ни-В (научный обзор).— М.: ВНИИМИ, 1985, № 4.— 80 с.
- Галперин Э. И., Семендяева М. Е., Неклюдова Е. А. Недостаточность печени.— М.: Медицина, 1978.— 328 с.
- Герасун Б. А. Естественные пути распространения вирусного гепатита В.— Журн. микробиол., 1984, № 2, с. 12—17.
- Голосова Т. В. Современное состояние проблемы сывороточного гепатита в трансфузиологии.— Гематол. и трансфузиол., 1984, № 9, с. 9—12.
- Голосова Т. В., Власихина Е. М. Вирусный гепатит В (научный обзор).— М.: ВНИИМИ, 1984, № 2.— 75 с.
- Гользанд И. В., Благодословенский Г. С. Хронический гепатит у детей.— Л.: Медицина, 1978.— 181 с.

- Горбунов М. А., Сумароков А. А., Икоев В. Н. и др. Изучение влияния иммуноглобулинопрофилактики на частоту формирования безжелтушных форм гепатита А.— Журн. микробиол., 1985, № 10, с. 57—60.
- Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Диагностика и лечение хронического гепатита и цирроза печени.— Сов. мед., 1985, № 12, с. 61.
- Дунаевский О. А. Дифференциальная диагностика заболеваний печени. Изд. 2-е.— Л.: Медицина, 1985.— 264 с.
- Жданов В. М., Пакторис Е. А. Вирусные гепатиты.— Журн. микробиол., 1979, № 1, с. 26—31.
- Кетиладзе Е. С., Козлова Т. П., Фарбер Н. А. и др. Течение и исходы НВ-вирусной инфекции у детей, родившихся от матерей, больных острым вирусным гепатитом В.— Вопр. охр. мат. и дет., 1984, № 10, с. 7—13.
- Кетиладзе Е. С., Фарбер Н. А., Амброзайтис А. К. Сравнительная характеристика исходов вирусного гепатита А и В и вопросы диспансеризации.— Клин. мед., 1983, № 8, с. 71—75.
- Логинов А. С., Цареградцева Т. М., Здатина М. М. и др. Система НВ-антигена при хронических заболеваниях печени.— Тер. арх., 1983, № 1, с. 107—112.
- Маджидов В. М., Шакунова И. И. Диагностика и исходы вирусного гепатита.— Ташкент: Медицина, 1980.— 127 с.
- Мансуров Х. Х., Эйцен Э. Ф., Мироджов Г. К. Глюкокортикостероиды в терапии НВ-положительных вирусных гепатитов.— Тер. арх., 1981, № 10, с. 97—101.
- Матковский В. С., Лобзин Ю. В. Основные направления научных исследований по реабилитации инфекционных больных.— Воен.-мед. журн., 1982, № 4, с. 38—41.
- Михайлов М. И., Фаворов М. О., Кузнецов С. В. Вирусный гепатит ни А, ни В — проблемы изучения.— Вопр. вирусол., 1984, № 4, с. 389—399.
- Мукомолов С. Л., Ананьев В. А., Шляхтенко Л. И. Эпидемиологическая характеристика и значение носительства поверхностного антигена вирусного гепатита В.— Журн. микробиол., 1984, № 12, с. 76—80.
- Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф. Тяжелые и злокачественные формы вирусного гепатита у детей.— М.: Медицина, 1982.— 288 с.
- Подлевский А. Ф., Евдокимова Т. В., Маслова И. А., Скорина А. Д. Значение люминисцентно-микроскопического, иммунологического и морфологического обследований в расшифровке структуры носительства НВ-антигена.— Клин. мед., 1982, № 2, с. 75—78.
- Подымова С. Д. Болезни печени.— М.: Медицина, 1984.— 433 с.
- Соринсон С. Н. Интенсивная терапия вирусного гепатита.— Тер. арх., 1979, № 2, с. 88—94.
- Соринсон С. Н., Мирзаев К. М. Комплексная лекарственная терапия при инфекционных болезнях.— Ташкент: Медицина, 1982.— 275 с.
- Сумароков А. А., Балаян М. С., Горбунов М. А., Наркевич М. И. Научные и практические задачи борьбы с вирусными гепатитами.— Журн. микробиол., 1984, № 7, с. 16—21.
- Успехи гепатологии. Сборники научных статей. Вып. 1—7 / Под ред. Е. М. Тареева, А. Ф. Блюгера; Вып. 8—11 / Под ред. А. Ф. Блюгера.— Рига: Рижск. мед. ин-т, 1965—1985 гг.
- Фаворов М. О., Кетиладзе Е. С., Аракелов С. А. и др. Дальнейшее изучение вирусного гепатита ни А, ни В.— Вопр. вирусол., 1985, № 6, с. 688—693.

- Фаворов М. О., Хухлович П. А., Заиров Г. К. и др. Клинико-эпидемиологические особенности в диагностике вирусного гепатита Нн А, Нн В с фекально-оральным механизмом передачи инфекции.— *Вопр. вирусол.*, 1986, № 1, с. 65—69.
- Фарбер Н. А., Амброзайтис А. К., Келли Е. И. и др. Изучение возможностей «искоренения» состояния персистирующего НВ_сAg носительства.— *Тер. арх.*, 1984, № 11, с. 99—103.
- Фарбер Н. А., Кетиладзе Е. С., Малышева Н. А., Саврасова Н. М. Критерии тяжести вирусного гепатита.— *Тер. арх.*, 1979, № 2, с. 82—88.
- Фельдман Ю. М., Помазан В. А., Зарицкий А. М. Методика расчета распространенности вирусного гепатита В.— *Журн. микробиол.*, 1985, № 12, с. 56—58.
- Фролов А. Ф., Угрюмов Б. Л., Шевченко Л. Ф. Вирусный гепатит.— Киев: Здоров'я, 1980.— 181 с.
- Хохлов Д. Т., Очарков П. И., Малышева В. В. Об организации раннего выявления больных вирусным гепатитом А.— *Воен.-мед. журн.*, 1985, № 12, с. 37—40.
- Шахгильдян И. В., Анджапаридзе А. Г., Балаян М. С. и др. Клиническое значение выявления специфических маркеров вирусного гепатита А у детей.— *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1981, № 7, с. 13—18.
- Шувалова Е. П. Ошибки в диагностике инфекционных болезней. Изд. 2-е.— Л.: Медицина, 1985.— 264 с.
- Шувалова Е. П., Рахманова А. Г. Печеночная недостаточность при вирусном гепатите.— Л.: Медицина, 1981.— 215 с.
- Шувалова Е. П., Рахманова А. Г., Щерба Ю. В. Отдаленные исходы вирусного гепатита с острой печеночной недостаточностью.— *Клин. мед.*, 1984, № 8, с. 70—74.
- (Alagille D., Odievre M.) Алажилль Д., Одьевр М. Заболевания печени и желчных путей у детей: Пер. с франц.— М., 1982.
- (Copp H. O., Liebertal M. M.). Конн Г. О., Либертал М. М. Синдром печеночной комы и лактулоза: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1983.— 516 с.
- (Davies M. H., Williams R.). Дэвис М. Г., Вильямс Р. Неотложные состояния при заболеваниях печени.— В кн.: Экстренная помощь в медицинской практике: Пер. с англ. / Под ред. К. Ожильви. М., 1984, с. 176—209.
- Deinhardt F., Gust I. D. Viral hepatitis.— *Bull. World Health Org.*, 1982, v. 60, № 5, p. 661—691.
- Hoofnagle J. H. Chronic type B hepatitis.— *Gastroenterology*, 1983, v. 84, p. 422—424.
- Klinische Hepatologie / Hrsg. H. A. Kuhn, H. Wernze.— Stuttgart: Thieme, 1979.— 1164 S.
- (Plum F., Posner J. B.) Плам Ф., Познер Дж. Б. Диагностика ступора и комы: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1986.— 542 с.
- Viral Hepatitis / Ed. G. N. Vyas et al.— San Francisco: Franklin Institute Press, 1978.— 450 p.
- Virus and the Liver / Ed. L. Bianchi et al.— Lancaster: MTR Press, 1980.— 424 p.
- (Zuckerman A. J.) Цукерман А. Дж. Три типа вирусного гепатита человека.— *Бюлл. ВОЗ*, 1978, т. 56, № 1, с. 3—18.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава I. Этиология. Эпидемиология	9
Глава II. Патогенез	24
Глава III. Классификация. Характеристика острых форм	32
Глава IV. Острые формы. Восстановительный период	56
Глава V. Хронические формы	67
Глава VI. Фулминантная форма	98
Глава VII. Диагностика	123
Глава VIII. Дифференциальный диагноз	152
Глава IX. Лечение	173
Глава X. Правила выписки. Диспансеризация реконвалесцентов. Реабилитационные мероприятия	234
Глава XI. Профилактика	243
Список литературы	261

СОЛОМОН НАУМОВИЧ СОРИНСОН

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Зав. редакцией **Р. С. Горяинова**
 Редактор **А. И. Иванов**
 Художественный редактор **Н. Д. Наумова**
 Технический редактор **И. М. Жарикова**
 Корректор **Т. Н. Шлёнская**

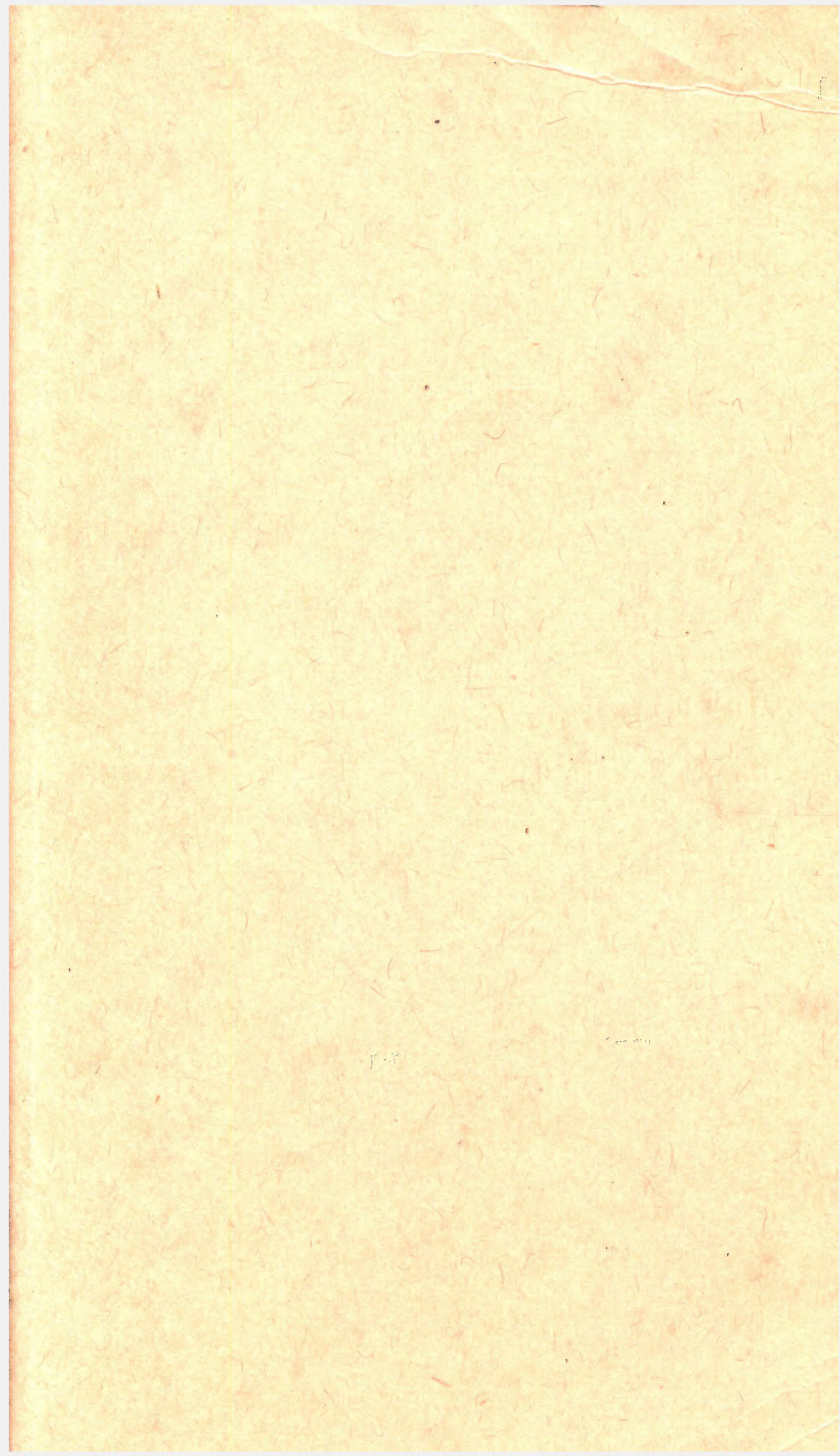
ИБ № 4513

Сдано в набор 11.02.86. Подписано в печать 23.10.86. М — 25267. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бумага книжно-журнальная. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 13,86. Усл. кр.-отт. 14,07. Уч.-изд. л. 14,92. Тираж 110 000 экз. Заказ № 282. Цена 80 коп.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Ленинградское отделение.

191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Ордена Октябрьской Революции, ордена Трудового Красного Знамени Ленинградское производственно-техническое объединение «Печатный Двор» имени А. М. Горького Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 197136, Ленинград, П-136, Чкаловский пр., 15.



80 коп.

С.Н.Соринсон